



Linee guida

MELANOMA

Edizione 2015



Coordinatore	Paolo Ascierto	Oncologia Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione Pascale" - Napoli
Segretario	Alessandro Marco Minisini	Oncologia – Azienda Ospedaliero Universitaria. S. M. della Misericordia - Udine
Estensori	Gerardo Botti	Anatomia Patologica e Citopatologia - Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione Pascale" - Napoli
	Vanna Chiarion-Sileni	Oncologia del melanoma e esofago - Istituto Oncologico Veneto-IRCCS, Padova
	Carmelo Iacono	Azienda Sanitaria Provinciale - Caltanissetta
	Daniela Massi	Anatomia patologica - Università degli Studi - Firenze
	Nicola Mozzillo	Chirurgia Oncologica Melanoma - Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione Pascale" - Napoli
	Giuseppe Palmieri	Institute of Biomolecular Chemistry (ICB) - National Research Council (CNR) - Sassari
	Mario Santinami	S.C. Melanoma Sarcoma- Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori- Milano
	Ignazio Stanganelli	Oncologia Dermatologica e Clinica Dermatologica - Istituto Scientifico Romagnolo per la Cura e lo Studio dei Tumori, Meldola (FC) e Università degli Studi di Parma-Parma
	Alessandro Testori	Chirurgia dermatoncologica, Istituto Europeo di Oncologia-Milano
Revisori	Michele Del Vecchio	AIOM Oncologia Medica 1 - Dipartimento di Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo Studio e la cura dei Tumori-Milano
	Paola Queirolo	IMI Oncologia Medica 2 – IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, IST-Genova
	Michele Maio	AIOM Immunoterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese- Siena
	Mario Mandalà	AIOM Oncologia, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Cancer Center-Bergamo
	Carlo R. Rossi	IMI Chirurgia Oncologica, Istituto Oncologico Veneto IRCCS e Università di Padova-Padova

Indice

1. Dati epidemiologici	6
2. Aspetti correlati alla prevenzione	6
2.1 Prevenzione primaria	7
2.2 Prevenzione secondaria	9
3. Inquadramento diagnostico.....	10
3.1 Biopsia delle lesioni sospette.....	10
3.2 Diagnosi e Fattori Prognostici	10
3.3 Stadiazione Patologica.....	15
4. Trattamento della malattia iniziale	17
4.1 Chirurgia del melanoma primitivo.....	17
5. Stadiazione clinico/strumentale	19
6. Terapia adiuvante.....	20
7. Gestione del Follow Up	23
8. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive.....	26
8.1 Chirurgia (stadio IV-IIIc in transit)	26
8.2 Terapia sistemica	27
8.3 Trattamento delle recidive	33
9. Melanoma della coroide	33
9.1 Epidemiologia.....	33
9.2 Diagnosi cito-istologica	34
9.3 Diagnosi clinica	34
9.4 Fattori prognostici.....	34
9.5 Terapia del tumore primitivo	35
9.6 Terapia della malattia metastatica	36
10. Il Melanoma primitivo delle mucose	36
10.1 Diagnosi.....	36
10.2 Stadiazione.....	37
10.3 Terapia della malattia locoregionale.....	37
10.4 Terapia della malattia metastatica	37
11. Figure.....	39
12. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE.....	41
13. Bibliografia.....	43

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

Formulazione dei quesiti e delle raccomandazioni SIGN

La formulazione del quesito sul quale si andrà a porre la raccomandazione clinica non dovrebbe essere generico (del tipo: “qual è il ruolo di xxx nel trattamento...”), bensì aderente alla strutturazione P.I.C.O. e cioè:

“ **nei pazienti con.....**” (menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, ecc.)

“ **il trattamento con.....**” (descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito).....

“ **è suscettibile di impiego in alternativa a.....**” (descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame)”

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle.

Nel caso delle raccomandazioni prodotte con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in arancione nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole



(1) Qualità dell'evidenza SIGN

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi / metanalisi) a sostegno della raccomandazione viene valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso è stato condotto: il *Livello di Evidenza* viene riportato nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. I livelli di evidenza dovranno essere precisati (e riportati nel testo) solo per le evidenze (studi) che sostengono la raccomandazione clinica e che contribuiscono a formare il giudizio della Qualità delle Evidenze SIGN.

Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indica la “**fiducia**” nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

(2) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

1. Dati epidemiologici

Circa l'85% dei melanomi cutanei che insorgono annualmente nel mondo interessano le popolazioni di Nord-America, Europa e Oceania (1). L'incidenza è maggiore nella razza caucasica

Si tratta di uno dei principali tumori che insorge in giovane età e attualmente in Italia costituisce il terzo tumore più frequente in entrambi i sessi al di sotto dei 49 anni ed oltre il 50% dei casi di melanoma viene diagnosticato entro i 59 anni (2).

In Italia sono quasi 10.500 i nuovi casi attesi nel 2013 (con una lieve preponderanza nei maschi) (2).

Tuttavia questa deve essere considerata solo una sottostima a causa della presenza di un numero di melanomi superficiali di piccole dimensioni o in situ che vengono asportati e non analizzati da un punto di vista istopatologico oppure non vengono registrati dai Registri Tumori AIRTUM per le forme di melanoma in situ.

L'incidenza del melanoma tende ad aumentare continuamente; nei soggetti di sesso maschile più rapidamente rispetto a qualunque altra neoplasia, mentre nelle donne è secondo solo alla neoplasia polmonare. Attualmente il melanoma invasivo rappresenta la decima neoplasia come incidenza nel maschio e la settima nella femmina (2). Negli USA il melanoma rappresenta il 5% dei nuovi casi stimati di neoplasia nel sesso maschile e il 4% nel sesso femminile. Inoltre, tra 0 e 39 anni è la seconda neoplasia per frequenza. Questo a sottolineare l'impatto di questa patologia nella popolazione più giovane (3).

Nell'Unione Europea l'incidenza di melanoma è di 9 casi/100.000 per anno; tende ad aumentare con la latitudine con maggiore prevalenza nelle popolazioni con scarsa pigmentazione (12-17 casi/100.000 per anno) rispetto a quelle dei paesi mediterranei (3-5 casi/100.000 per anno). La mortalità è di 2,3 casi/100.000 per anno e rispetto all'incidenza risulta meno influenzata dalla latitudine(1).

In Italia nel periodo 2003-2005 il melanoma cutaneo ha rappresentato il 2,1% di tutti i tumori diagnosticati fra gli uomini e il 2,6% di quelli diagnosticati nelle donne; in termini di mortalità ha rappresentato lo 0,9% del totale dei decessi neoplastici negli uomini e l'1,0% nelle donne (2).

Nell'area coperta dai Registri Tumori sono stati diagnosticati in media ogni anno 14,3 casi di melanoma cutaneo ogni 100.000 uomini e 13,6 ogni 100.000 donne.

Esiste tuttavia una notevole variabilità geografica nell'incidenza del melanoma cutaneo nel nostro Paese con un evidente trend decrescente Nord-Sud: infatti i registri del Meridione hanno tassi di incidenza fino a due volte più bassi rispetto a quelli dei registri delle aree del Centro-Nord Italia.

L'analisi dei trend di incidenza, espressi come stima annuale del cambiamento percentuale del tasso standardizzato "APC" (Annual Percentage Change), ha mostrato un significativo aumento negli uomini (I-APC 1996-2010: +3,5%) e nelle donne (I-APC 1996-2010: +3,6%).

Come in molti Paesi Occidentali si è osservato nel corso degli ultimi anni un aumento notevole dell'incidenza: in Italia è quasi raddoppiata nel giro di dieci anni, mentre la mortalità è sostanzialmente stabile. (2)

2. Aspetti correlati alla prevenzione

2.1 Prevenzione primaria

2.1.1 Genetica

Il ruolo della ereditarietà nello sviluppo del melanoma è da sempre stato indagato ed anche se sino al 10% dei pazienti affetti da melanoma riferiscono almeno 1 familiare di primo grado affetto da tale patologia, si stima che solamente l'1-2% dei melanomi siano attribuibili ad un difetto genetico ereditato (4). La ricerca ha permesso di individuare i geni che possono determinare una suscettibilità al melanoma tra cui il gene CDKN2A che codifica per 2 proteine deputate al controllo negativo del ciclo cellulare: p16 e p14 (5). La mutazione di questo gene è stata riscontrata nel 20-30% delle famiglie sospettate di avere un melanoma ereditario. In poche famiglie di soggetti affetti da melanoma è stata descritta una mutazione del gene CDK4 che altera il sito di interazione con la proteina p16, con conseguente deregolazione del ciclo cellulare.

Anche se non è stato descritto alcun impatto clinico nella gestione del paziente con melanoma e mutazione germinale in CDKN2A (6), il test genetico per la valutazione dello stato mutazionale di CDKN2A andrebbe proposto nel caso di sospetto di forte familiarità per melanoma, cioè in pazienti affetti da melanoma con almeno 2 familiari di primo grado affetti da tale patologia, al fine di identificare le famiglie ad alto rischio di malattia in cui attuare educazione alla prevenzione primaria e secondaria (7). [Livello di evidenza 2]

2.1.2 Etiologia

L'esposizione al sole è da sempre considerata un fattore causale per il melanoma insieme a fattori genetici. Da alcune revisioni emerge una relazione tra il tipo di esposizione ai raggi solari, l'età ed il rischio di sviluppare un melanoma. L'esposizione intermittente e prolungata sembra svolgere un ruolo maggiore rispetto all'età in cui ci si espone al sole, anche se l'esposizione in età infantile/adolescenziale determina un maggior rischio rispetto all'età più avanzata (9-11). La relazione tra lunghezza d'onda ed induzione del melanoma è ancora sconosciuta. E' noto il ruolo dei raggi UVB sulla possibilità di indurre scottature e con queste anche il melanoma; vi sono anche alcune evidenze sul ruolo degli UVA rispetto alla patogenesi del melanoma.

Green et al hanno rilevato che l'utilizzo di creme con filtro solare ha ridotto il rischio di melanoma (11) [**Livello di evidenza 1+**]. Si tratta di uno studio prospettico (1992-2006) condotto su uno specifico campione di 1.621 residenti nel Queensland, randomizzati per applicazioni giornaliere al viso e agli arti di creme solari in combinazione con 30 mg di beta carotene vs placebo per os ed in crema, rispettivamente. Il gruppo che ha utilizzato le creme protettive solari e il supplemento di beta carotene ha mostrato una riduzione significativa del numero di melanomi osservati rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia lo studio ha mostrato alcune limitazioni cliniche e metodologiche (12,13). In particolare, l'analisi solo di due sedi cutanee (testa/arti superiori) con pattern di esposizione solare cronica e la valutazione di un sottogruppo di popolazione non comparabile con le popolazioni Europee e Nord Americane che si espongono intenzionalmente al sole con lo scopo dell'abbronzatura (12)

Numerosi studi hanno valutato l'associazione tra rischio di melanoma e l'uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura.

Sono state pubblicate meta-analisi (14,15) ed un ampio studio caso-controllo di popolazione (16). I risultati complessivi evidenziano un significativo aumento del rischio di melanoma nei soggetti che fanno uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura e che il rischio è maggiore se l'esposizione avviene in giovane età.

Inoltre, è stato rilevato che l'utilizzo di lampade artificiali con differenti emissioni UV comporta un rischio maggiore di melanoma nei soggetti sottoposti a radiazioni UVA con un aumento di rischio proporzionale agli anni ed al numero di sedute di esposizione.

Questi dati supportano le indicazioni della IARC ossia che l'abbronzatura ottenuta con lampade e/o lettini per l'abbronzatura è cancerogena per l'uomo e dovrebbe essere evitata per ridurre il rischio di melanoma della cute (17) [**Livello di evidenza 2++**].

In letteratura si stanno accumulando dati sempre più consistenti relativi ad una correlazione tra esposizione a derivati del petrolio e benzene e lo sviluppo di melanoma, specialmente in particolari posti di lavoro ed in sedi mai esposte al sole (18,19).

Peraltro, agenti quali lo stesso benzene, sembrano in grado, attraverso l'attivazione di oncogeni, di indurre un'ulteriore progressione nella storia clinica del melanoma (20).

In Italia dati recenti del progetto SENTIERI dell'ISS-AIRTUM Working Group hanno evidenziato un notevole aumento di incidenza del melanoma (+ 24% maschi e + 14 % donne) nella popolazione residente nelle aree in prossimità di fonti ambientali di emissione / rilascio di inquinanti ambientali prodotti da industrie chimiche, prodotti petrolchimici e raffinerie, acciaierie, centrali elettriche, miniere e / o cave, aree portuali, di amianto o di altre fibre minerali, discariche e inceneritori) (21)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	In caso non si possa evitare l'esposizione prolungata alla luce solare, l'utilizzo di creme con filtro solare e altro metodo di fotoprotezione deve essere raccomandato sempre in associazione a tempi di esposizioni ridotti (11)	Positiva forte

Anche la dieta potrebbe avere un ruolo nel rischio di sviluppare il melanoma; infatti il consumo di caffè, the verde, pomodori o broccoli potrebbe ridurre l'incidenza della malattia, mentre il consumo di agrumi (specialmente pompelmo) sembrerebbe associato ad un incremento del rischio(22,23).

2.1.3 Fattori di rischio

I principali fattori di rischio per il melanoma includono: il numero di nevi comuni e atipici, le caratteristiche fenotipiche, la storia familiare o personale di melanoma e/o carcinomi e lesioni precancerose ed il pattern di esposizione alle radiazioni ultraviolette. [**Livello di evidenza 1++** (9,14,23,26), **Livello di evidenza 2++** (25), **Livello di evidenza 2+** (27) (vedi Tabella 1)

Tabella 1

	Fattore di rischio	SRR
Presenza di nevi melanocitici	16-40 nevi comuni	RR:1.47, 1.36-1.59
	41-60 nevi comuni	RR:2.24, 1.90-2.64
	61-80 nevi comuni	RR:3.26, 2.55-4.15
	81-100 nevi comuni	RR:4.74, 3.44-6.53
	101-120 nevi comuni	RR:6.89, 4.63-10.25
	1 nevo atipico	RR:1.60, 1.38-1.85
	2 nevi atipici	RR:2.56, 1.91-3.43
	3 nevi atipici	RR:4.10, 2.64-6.35
	4 nevi atipici	RR:6.55, 3.65-11.75
	5 nevi atipici	RR:10.49, 5.05-21.76
	Nevo melanocitico congenito largo (> 20 cm)	2%
Caratteristiche fenotipiche	Presenza di numerose lentiggini	RR:2.10, 1.80-2.45
	Fototipo I	RR:2.09, 1.67-2.58
	Colore rosso o chiaro di capelli	RR:3.64, 2.56-5.37
	Occhi chiari	RR:1.47, 1.28-1.69
	Pelle chiara	RR:2.06, 1.68-2.52
Storia familiare o personale di melanoma, tumori cutanei non melanoma, lesioni cutanee premaligne	Storia familiare di melanoma	RR: 1.74, 1.41-2.14
	Pregresso melanoma in situ	SIR: 4.59, 4.37-4.82
	Pregresso melanoma invasivo	SIR: 5.42, 5.23-5.61
	Pregressi tumori cutanei non-melanoma e lesioni premaligne	RR:4.28, 2.80-6.55
	Presenza di lentigo attiniche (danno attinico)	RR:1.61, 1.31-1.99
Pattern di esposizione a radiazioni ultraviolette	Esposizione solare intensa e intermittente	RR:1.20, 1.08-1.34
	Pregresse ustioni solari	RR:2.02, 1.24-3.29
	Esposizione a radiazioni ultraviolette artificiali	RR: 1.87, 1.41-2.48
	Esposizione a radiazioni ultraviolette artificiali prima dei 35 anni	RR: 2.03, 1.73-2.37

SRR: Summary Relative Risk; RR: Relative Risk (95%CI); SIR: Standardized incidence ratio (95%CI).

2.2 Prevenzione secondaria

2.2.1 Diagnosi clinica

Le lesioni cutanee considerate sospette devono sempre essere esaminate in presenza di un'adeguata illuminazione e con l'ausilio della dermoscopia. Una serie di fattori ispettivi devono necessariamente essere presi in considerazione per poter ritenere una lesione meritevole di escissione attraverso l'adozione di check-list o sistema ABCDE (vedi Tabella 2). (28,29) **[Livello di evidenza 2++]**. La diagnosi clinica di melanoma è generalmente difficoltosa ed è condizionata direttamente dall'esperienza del clinico con sensibilità oscillante tra il 50 e l'85%. (30)

E' utile ricordare che i melanomi, in particolare lesioni con diametro < 1 cm, possono non avere alcuna caratteristica sospetta all'ispezione clinica e rivelare la loro natura attraverso il dermatoscopio.

Tabella 2. Il sistema ABCDE

A	Asimmetria
B	Bordi irregolari
C	Colore irregolare
D	Dimensioni (diametro > 6 mm)
E	Evoluzione

L'impiego della dermoscopia ha migliorato la diagnosi di lesioni melanomatose, anche in fase molto precoce rispetto alle valutazioni che non prevedono l'utilizzo di tale metodica. (31,32) **[Livello di evidenza 1++]**. Le due revisioni sistematiche della letteratura sull'impatto di tale metodica non invasiva in dermatologia hanno chiaramente dimostrato come la dermoscopia sia superiore rispetto all'esame clinico generale e riduca il tasso di escissioni inutili. Tuttavia gli studi hanno una variabilità metodologica e limitata riproducibilità interosservatore. Inoltre la dermoscopia è una metodica da integrare all'esame clinico ed anamnestico generale per evitare un potenziale falso negativo (33). Questa presuppone un adeguato training del personale medico e l'impiego di attrezzatura considerata idonea. In Italia tale tecnica è utilizzata in più del 75% delle strutture ospedaliere (34).

La dermoscopia sequenziale digitale potrebbe essere impiegata per monitorare nevi melanocitici multipli, piani, non palpabili, che mostrano caratteri di atipia ma senza evidenza di criteri melanoma specifici, con rivalutazione e confronto delle potenziali modifiche a breve termine (3-6 mesi) o a lungo termine (> 6 mesi).

L'uso corretto della dermoscopia digitale ci permette di aumentare l'accuratezza diagnostica, di migliorare l'interpretazione nei casi di melanomi difficili e di ridurre il numero di escissioni inutili (35) **[Livello di evidenza 1++]**. Tuttavia in questi studi è evidente la limitata riproducibilità dei gruppi di popolazione, della selezione e della tipologia di lesioni selezionate per il campionamento. Inoltre il ricorso a tale metodica è da limitarsi a casi selezionati, nei quali il clinico abbia adeguatamente confrontato gli eventuali benefici (evitare una biopsia escissionale inutile) con i rischi (lasciare in sede un possibile melanoma). Anche la possibilità che il paziente non si presenti al controllo successivo deve essere tenuta in adeguata considerazione.

Nell'ambito della diagnostica per immagini cutanea non invasiva, la microscopia confocale, definita anche come biopsia ottica virtuale, potrebbe essere utilizzata come livello diagnostico successivo alla valutazione clinico-dermoscopica in casi selezionati ed in particolare per le lesioni del volto (36,37).

[Livello di evidenza 3].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	La decisione relativa all'escissione di una lesione cutanea sospetta deve basarsi su una check-list di fattori ispettivi e sulla dermoscopia. (31,32)	Positiva forte

3. Inquadramento diagnostico

3.1 Biopsia delle lesioni sospette

I pazienti che presentano una lesione sospetta dovrebbero essere inviati alla competenza di un chirurgo/dermatologo esperto nel trattamento delle lesioni melanomatose.

La biopsia, preferenzialmente, dovrebbe essere di tipo escissionale completa con margini in tessuto sano di 1-2 mm (38). Tali caratteristiche permettono un'analisi istopatologica adeguata oltre ad una possibile guarigione con esito cicatriziale minimo senza compromettere la possibilità di una successiva radicalizzazione se necessaria. Questo tipo di biopsia permette la corretta stadiazione locale della malattia senza interferire sulla successiva terapia locale.

Con l'incremento dell'indicazione alla successiva biopsia del linfonodo sentinella, la biopsia cutanea dovrebbe tenere conto di questa eventualità; per tale ragione è utile non eseguire biopsie escissionali con margini più ampi. La biopsia dovrebbe tenere in considerazione l'asse maggiore della stessa sede anatomica della lesione da asportare (ad es. escissioni longitudinali a livello degli arti) e può essere inappropriata in alcune sedi (volto, palmo delle mani, pianta dei piedi, orecchio, ecc) o per lesioni molto estese (tipo lentigo maligna). In queste situazioni è preferibile impiegare una tecnica di tipo incisionale o "punch biopsy" rispetto ad una resezione tangenziale (shaving).

Se la biopsia di questi casi particolari dovesse rivelarsi insufficiente ne è raccomandata la ripetizione [**Livello di evidenza 4**]

Alcuni studi hanno dimostrato che la biopsia incisionale non condiziona la prognosi del paziente (39,40).

3.2 Diagnosi e Fattori Prognostici

Diagnosi patologica e indicatori prognostici

3.2.1 Sottotipi istologico

I melanomi vengono distinti in differenti sottogruppi a seconda di alcune caratteristiche cliniche ed istopatologiche. Per la classificazione istologica del melanoma si fa riferimento alla classificazione WHO 2006 che comprende i quattro tipi principali di melanoma: melanoma a diffusione superficiale, melanoma nodulare, lentigo maligna ed il melanoma acrale-lentiginoso. Esistono inoltre numerose varianti istopatologiche rare, tra le quali è opportuno ricordare il melanoma desmoplastico ed il melanoma nevoide.

- *Melanoma a diffusione superficiale*

È il sottotipo di melanoma più frequente ed è caratterizzato generalmente da una lesione pigmentata, asimmetrica a margini irregolari spesso con aree di pigmentazione differente. Può essere notata dal paziente come area pigmentata che muta nella forma, dimensioni, spesso con zone di sanguinamento o formazione di croste alternate a regioni infiammatorie. Generalmente il cambiamento avviene con un lasso temporale da pochi mesi ad anni.

- *Melanoma nodulare*

È il secondo sottotipo di melanoma in ordine di frequenza ed è caratterizzato da una lesione pigmentata rilevata a rapida crescita (anche di poche settimane), spesso accompagnata da ulcerazione e sanguinamento.

- *Lentigo maligna melanoma*

Questa lesione pigmentata a margini irregolari di aspetto piano, si accresce generalmente nelle aree fotoesposte del volto e del collo ed ha una chiara relazione all'esposizione al sole. L'accrescimento è generalmente lento, con fase iniziale di melanoma in situ di lunga durata prima di progredire a melanoma invasivo.

- *Melanoma acrale-lentiginoso*

Lesione pigmentata piuttosto rara che si presenta a livello del palmo delle mani/pianta dei piedi o nel letto ungueale.

Il sottotipo istologico non è considerato ad oggi un fattore prognostico indipendente (41,42)

3.2.2 Fase di crescita

La fase di crescita del melanoma, verticale rispetto a radiale, condiziona in maniera determinante la prognosi (43,44) [**Livello di evidenza 3**].

Il referto istopatologico dovrebbe, pertanto, sempre contenere questa informazione eccetto che per il melanoma nodulare che presenta per definizione il pattern di crescita verticale. La fase radiale è la fase non tumorigenica, caratterizzata dalla proliferazione di melanociti nell'epidermide e/o nel derma papillare, senza formazione di nodulo tumorale. La fase di crescita verticale rappresenta la fase tumorigenica nella quale il melanoma acquisisce la capacità di metastatizzare ed è caratterizzata morfologicamente dalla presenza di un nodulo espansivo di dimensioni maggiori rispetto agli aggregati intraepidermici e/o dalla presenza di figure mitotiche nella componente invasiva.

3.2.3 Spessore di Breslow

Una importante correlazione tra spessore di Breslow e prognosi della malattia è da sempre stata riconosciuta (44,45). Lo spessore di Breslow, pertanto è considerato il fattore prognostico più importante e dovrebbe sempre essere riportato nel referto istopatologico di ogni melanoma invasivo [**Livello di evidenza 3**].

Lo spessore secondo Breslow rappresenta il più importante parametro prognostico e viene misurato dallo strato granuloso o, se la lesione è ulcerata, dal fondo dell'ulcerazione, fino al punto di massima infiltrazione.

3.2.4 Livello di Clark

Il livello di invasione secondo Clark ha dimostrato possedere un valore aggiunto da un punto di vista prognostico nei melanomi con spessore di Breslow < 1mm (47,48).. Tuttavia, nell'ultimo AJCC staging system, il suo valore è stato praticamente soppiantato dall'indice mitotico. [**Livello di evidenza 3**]

3.2.5 Ulcerazione

La presenza di ulcerazione è stata riconosciuta come variabile prognostica di sicuro impatto e tende a predire una maggiore probabilità di metastatizzazione a livello viscerale ed osseo (46). La presenza di ulcerazione deve essere valutata al microscopio e viene definita dalla presenza delle seguenti caratteristiche: i) mancanza dell'epidermide a tutto spessore compreso lo strato corneo; ii) evidenza di fenomeni reattivi (depositi di fibrina, neutrofili); iii) iperplasia reattiva o assottigliamento dell'epidermide adiacente, in assenza di trauma in anamnesi. Recentemente, è stato suggerito che l'estensione dell'ulcerazione (misurata sia come diametro che come percentuale rispetto all'ampiezza del tumore) possa aggiungere informazioni prognosticamente rilevanti rispetto alla sola presenza dell'ulcerazione (49), tuttavia la valutazione di tali parametri non è attualmente inclusa nel sistema di stadiazione AJCC. La presenza di ulcerazione microscopica dovrebbe essere sempre annotata nel referto istopatologico [**Livello di evidenza 3**].

3.2.6 Indice mitotico

Il numero di mitosi/mm² costituisce un importante fattore prognostico ed è stato introdotto come variabile utile per la stadiazione nell'ultima revisione del sistema classificativo AJCC (46). L'indice mitotico appare essere un fattore prognostico anche per melanomi considerati apparentemente a basso rischio (< 0,76 mm di spessore). In questo senso, è sufficiente che vi sia una mitosi/mm² [**Livello di evidenza 3**] per decidere se effettuare o meno la biopsia del linfonodo sentinella.

Nel referto istopatologico è assolutamente importante riportare l'indice mitotico in particolare nei melanomi con fase di crescita verticale. L'indice mitotico deve essere espresso come numero di mitosi/mm² ed è valutato nella componente invasiva del melanoma a partire dalle zone con maggiore attività mitotica ("hot spot") ed estendendo la conta ai campi adiacenti per un'area complessiva di 1 mm². Se non sono presenti "hot spot" e le mitosi sono sparse random nella componente in fase di crescita verticale si sceglie un campo con una mitosi rappresentativa e si estende la conta ai campi adiacenti per un'area complessiva di 1 mm². L'anticorpo fosfoistone-H3 (PHH3) può essere di ausilio nella identificazione dell'area del tumore con maggiore indice mitotico, come fase preliminare alla conta delle mitosi/mm² (che deve essere comunque effettuata su sezioni colorate con ematossilina ed eosina).

3.2.7 Linfociti infiltranti il tumore (TILs)

La presenza di linfociti infiltranti il tumore (TILs) è risultata associata a prognosi favorevole (50) sebbene in alcuni studi questo parametro abbia perso il significato prognostico in analisi multivariata (48) [**Livello di evidenza 3**]. Recentemente si è consolidata la relazione tra TILs, predittività di positività di linfonodo sentinella (52) e sopravvivenza (52,53). Pertanto, la determinazione dei TILs (assenti, 'non brisk', 'brisk') nel referto anatomopatologico è attualmente consigliata. E' tuttavia importante sottolineare che il sistema di grading dei TIL utilizzato negli studi recenti (52) è diverso da quello comunemente utilizzato ed è basato su una combinazione di densità di linfociti nella componente dermica (lieve, moderata e marcata) e distribuzione (focale, multifocale, diffusa).

3.2.8 Regressione

Il significato prognostico della regressione (in fase intermedia o tardiva) ed il suo ruolo predittivo sullo stato del linfonodo sentinella sono piuttosto dibattuti (43, 51,54-56). E' stato dimostrato che la presenza di fenomeni di regressione nei melanomi in fase di crescita radiale influenzi negativamente la prognosi anche in analisi multivariata (43) [**Livello di evidenza 3**] ma ciò non è stato confermato in altri studi (51, 57,58) [**Livello di evidenza 3**]. E' stato anche suggerito che la presenza di estesi fenomeni di regressione possa determinare una sottostadiazione del tumore primitivo. L'interpretazione degli studi pregressi non è ad oggi conclusiva a causa della scarsa standardizzazione dei criteri istopatologici utilizzati e della bassa riproducibilità interosservatore. Nel referto anatomo-patologico la presenza di regressione (in fase intermedia o tardiva), se estesa ($\geq 75\%$, secondo il protocollo proposto dal College of American Pathologists - CAP nel 2009 [59]), dovrebbe essere riportata. Nel caso in cui gli estesi fenomeni di regressione siano associati ad una residua componente di melanoma intraepidermico il referto anatomo-patologico dovrebbe indicare esplicitamente "Melanoma con estesi fenomeni di regressione e residua componente di melanoma in situ" poiché la terminologia "melanoma in situ con fenomeni di regressione" potrebbe essere meno suggestiva del reale potenziale biologico della lesione.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nel referto anatomo-patologico la presenza di regressione, specie se estesa, deve essere riportata (43,51)	Positiva forte

3.2.9 Infiltrazione linfovaskolare e microsatellitosi

La prognosi dei pazienti con microsatellitosi non differisce rispetto a quella con macrosatellitosi e non appare esserci differenza nemmeno tra presenza di satellitosi e metastasi in transit (47). [**Livello di evidenza 3**] Nella classificazione attuale AJCC (46), la presenza di microsatelliti determina un upstage del melanoma (da I/II a IIIB, IIIC).

L'invasione dei vasi linfatici sembra essere correlata con il rischio di ripresa cutanea e sviluppo di metastasi in transit (48) [**Livello di evidenza 3**].

L'identificazione di presenza di microsatelliti ed invasione linfovaskolare determina un impatto considerevole sulla prognosi ed è predittivo sia di incremento di rischio di ricaduta a livello cutaneo (secondarismi in transit) che di coinvolgimento linfonodale locale [**Livello di evidenza 3**].

3.2.10 Classificazione molecolare

Nel corso degli ultimi dieci anni sono state identificate numerose alterazioni molecolari associate al melanoma ed in particolare specifiche mutazioni in geni che codificano per chinasi coinvolte nella via di trasmissione del segnale RAS/RAF/MEK/ERK Mitogen Activated Protein Kinases (MAPK), responsabile della regolazione dei processi di proliferazione e differenziazione cellulare. Attualmente si ritiene che questa via di segnale svolga un ruolo cruciale nella patogenesi del melanoma e la conoscenza di tali alterazioni geniche ha portato alla definizione di una nuova 'classificazione molecolare' del melanoma. L'obiettivo è quello di identificare sottogruppi di pazienti che potenzialmente possano beneficiare di comuni strategie terapeutiche.

Circa il 50% dei melanomi presenta mutazioni a carico del gene *BRAF*, che codifica per una serina-treonina chinasi e ad oggi sono state identificate circa 40 diverse mutazioni. La mutazione attivante più frequente (p.V600E) è a carico dell'esone 15 e rappresenta circa il 90% (88-92%) delle mutazioni *BRAF* descritte nel melanoma. Essa comporta la sostituzione di una valina con un glutammato a livello del codone 600. La sostituzione di un residuo aminoacidico idrofobico con un aminoacido idrofilico comporta l'attivazione dell'attività serin-treoninchinasi della molecola, mantenuta silente o ipofunzionante all'interno di una sorta di guscio idrofobico nella forma wild-type. Le mutazioni V600K e V600G/R sono meno comuni e sono state dimostrate nel 16% e 3% dei melanomi, rispettivamente (60).

I melanomi associati alla mutazione V600E si manifestano in età più giovanile (<55 anni), in pazienti con elevato numero di nevi melanocitici ed in sedi sottoposte ad esposizione solare intermittente, quali tronco ed arti (61,62). La mutazione V600K è invece più frequente nei melanomi insorti in pazienti di età avanzata, con prevalenza nella regione testa-collo in associazione ad esposizione solare cronica (63).

Ad oggi non esiste una chiara correlazione tra caratteristiche fenotipiche istopatologiche ed alterazioni molecolari.

Tuttavia, è stato riportato che i melanomi con genotipo *BRAF* mutato mostrano più frequentemente marcata diffusione intraepidermica pagetoide, tendenza a formare teche, netta circoscrizione periferica, iperpigmentazione, citotipo epitelioido rotondocellulare ed insorgenza su cute priva di significativa elastosi solare (62,64).

I melanomi che insorgono su cute cronicamente fotoesposta e associati istologicamente a marcata elastosi solare hanno infatti una minore prevalenza di mutazioni di *BRAF* mentre circa il 30-40% di essi mostra mutazioni del gene *NRAS* (65). Sebbene *NRAS* non costituisca un target terapeutico, l'identificazione delle mutazioni a carico di *NRAS* è clinicamente rilevante in quanto recenti evidenze hanno dimostrato l'efficacia terapeutica di inibitori di MEK in pazienti con melanoma *NRAS* mutato (66) [**Livello di evidenza 2+**].

Le mutazioni a carico del recettore *c-KIT* si osservano nell'1-3% dei melanomi, con maggiore frequenza nei melanomi acrali-lentiginosi, melanomi mucosali e melanomi su aree esposte cronicamente al sole (67,68). Le mutazioni di *c-KIT* sono numerose e possono coinvolgere gli esoni 9, 11, 13, e 17. Le più frequenti sono rappresentate dalla mutazione puntiforme L576P nell'esone 11 e dalla mutazione K642E nell'esone 13. La presenza delle mutazioni nel gene *c-KIT* determina generalmente un'augmentata espressione della proteina KIT. Le analisi molecolari finalizzate all'individuazione delle alterazioni genetiche descritte devono prevedere un corretto work-flow che comprende: i) la selezione del campione tissutale da sottoporre alle indagini, ii) l'arricchimento del campione tissutale; iii) la scelta delle mutazioni da individuare, iv) l'identificazione della tecnica o delle tecniche molecolari più idonee.

Per quanto riguarda la tipologia di tessuto da sottoporre alle indagini di genotipizzazione, in prima istanza si suggerisce di testare tessuti di melanoma metastatico in quanto la popolazione tumorale in genere è maggiormente rappresentata. Laddove questo non fosse possibile (indisponibilità/scarsità del tessuto o in presenza di massivi fenomeni di necrosi intratumorale) è possibile effettuare l'indagine molecolare sul campione tissutale del melanoma primitivo.

Infatti, è stata dimostrata una buona concordanza nel pattern mutazionale BRAF/NRAS tra lesioni metastatiche e tumore primitivo (65) [**Livello di evidenza 3**]. In considerazione della eterogeneità intertumorale, qualora l'analisi molecolare fosse stata effettuata in prima istanza sul tessuto primitivo con risultato wild-type, va considerata l'opportunità di ri-testare su metastasi accessibili (69) [**Livello di evidenza 3**].

Generalmente sono sottoposti ad analisi mutazionale campioni di archivio di tessuti fissati in formalina ed inclusi in paraffina, previa sparaffinatura e purificazione del DNA genomico mediante protocolli standard. Fondamentale sono le fasi di arricchimento del campione tissutale e l'indicazione della percentuale di cellule neoplastiche presenti nel tessuto da inviare ad analisi molecolare. Tale percentuale non dovrebbe mai essere inferiore al 50%. In presenza di melanoma associato a nevo è inoltre cruciale che nella fase di arricchimento del campione sia posta attenzione nell'isolare una popolazione pura di cellule di melanoma, in considerazione del fatto che i nevi melanocitici sono generalmente *BRAF* mutati. Infine il campione biologico selezionato dovrebbe anche avere un basso contenuto in melanina in quanto il pigmento in eccesso inibisce la polimerasi impegnata nella reazione di amplificazione (PCR).

Sulla base della frequenza delle singole mutazioni sopradescritte e delle finalità terapeutiche ad esse associate, una corretta work-flow molecolare per il melanoma impone in prima istanza l'individuazione delle mutazione *BRAF* in pazienti con melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIC inoperabile o IV) che possono beneficiare, in presenza di mutazione V600, del trattamento con inibitori di *BRAF* (70,71). Per la descrizione dei due studi citati si rimanda al paragrafo 8.2.3 [**Livello di evidenza 1++**]. Sebbene non abbia una ricaduta terapeutica immediata, l'analisi dello stato mutazionale di *BRAF* può essere considerata anche in pazienti operabili in stadio IIC, IIIA, IIIB, e IIC (72) [**Livello di evidenza 4**].

La valutazione dello stato mutazionale di *BRAF* può essere effettuata mediante metodiche diverse, tra le quali il sequenziamento diretto del prodotto della PCR, il pirosequenziamento, la RealTime PCR, l'ibridazione molecolare su filtro, e la spettrometria di massa (Sequenom). Rispetto al sequenziamento diretto, le metodiche di pirosequenziamento offrono numerosi vantaggi, tra cui la maggiore sensibilità (5-10%) e la possibilità di processare contemporaneamente più campioni. Esistono in commercio numerosi kit per la determinazione delle mutazioni di *BRAF* mediante RealTime PCR, ed essi in generale mostrano una maggiore sensibilità rispetto agli approcci basati su PCR/sequenziamento. Tra questi vi è il test Cobas® 4800, unico approvato all'impiego clinico in Europa (CE-IVD) per la rilevazione di mutazioni *BRAFV600* in campioni di tessuto di melanoma fissati in formalina e inclusi in paraffina. Il test include una procedura certificata di estrazione di DNA e può essere impiegato solo con strumentazione dedicata, ha elevata sensibilità ($\geq 5\%$) e fornisce il risultato in tempi molto rapidi (circa 8 ore). Il test Cobas® 4800 non distingue il tipo di mutazioni V600 (non discrimina la mutazione V600E dalle V600 minori quali K, D o R) e non individua mutazioni diverse da V600. Per le raccomandazioni e criticità tecniche (incluse le metodologie da utilizzare) relative alla determinazione dello stato mutazionale di *BRAF* si fa riferimento al documento recentemente elaborato dal gruppo lavoro AIOM – SIAPEC-IAP (www.aiom.it).

La valutazione immunoistochimica mediante anticorpo VE1 ha dimostrato elevata sensibilità (97%) e specificità (98%) per il riconoscimento della mutazione V600E (73). È importante sottolineare che la determinazione immunoistochimica con VE1 risulta negativa in presenza di mutazioni diverse dalla V600E, quali V600K, K601E, K601Q e T599dup (74). Inoltre, la valutazione dell'intensità e percentuale di espressione immunoistochimica della proteina BRAFV600E o l'immunoscore combinato non correlano con la risposta clinica al trattamento con inibitori di *BRAF* (75).

Poiché le mutazioni di *BRAF* ed *NRAS* sono in genere mutualmente esclusive, in caso di assenza di mutazioni a carico del gene *BRAF*, è indicata la valutazione dello stato mutazionale del gene *NRAS* (76)

[**Livello di evidenza 3**].

La valutazione dello stato mutazionale di c-KIT è sicuramente indicata per melanomi acrali e mucosali (77,78) [**Livello di evidenza 3**]. Tuttavia, considerando la bassa frequenza delle mutazioni in c-KIT, anche nel caso di melanomi acrali e mucosali è indicata una prima valutazione delle mutazioni dei geni *BRAF* e *NRAS*.

In presenza di melanomi *BRAF* e *NRAS* wild-type, si procede alla valutazione delle mutazioni del gene c-KIT per la possibilità, in presenza di mutazione, di trattare i pazienti (*off label*) con inibitori di c-KIT(79-81), [**Livello di evidenza 3**] o permetterne l'arruolamento in trial clinici dedicati.

Le mutazioni determinano un' aumentata espressione della proteina c-KIT, pertanto è possibile sottoporre i campioni tissutali a valutazione immunohistochimica con anticorpi anti c-KIT nell'ottica di effettuare uno screening dei campioni da sottoporre successivamente ad indagini molecolari (82).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	E' indicata la determinazione dello stato mutazionale di BRAF nei melanomi in stadio IV e III non operabile (70,71)	Positiva forte

3.2.11 Diagnosi istopatologica di lesioni melanocitarie ambigue

Un numero di lesioni, certamente non trascurabile, di natura melanocitaria presenta, anche a patologi esperti, problemi interpretativi per cui la diagnosi finale può manifestare una relativa soggettività. Nella valutazione istopatologica di una proliferazione melanocitaria ambigua i parametri morfologici che vengono presi in considerazione a favore di una diagnosi di melanoma piuttosto che di nevo melanocitico sono numerosi e si diversificano tra loro nel contesto di specifiche diagnosi differenziali.

Nei casi di maggiore complessità è opportuna la revisione collegiale interna dei preparati istopatologici seguita da eventuale richiesta di secondo parere esterno, preferibilmente in ambito regionale [**Livello di evidenza 4, panel decision**].

Nei casi dubbi in supporto della diagnosi morfologica può essere indicato l'utilizzo di indagini immunohistochimiche (tra le quali HMB-45, Ki-67, p16) ed ibridazione in situ fluorescente (FISH), la cui lettura richiede operatori esperti ed appropriate linee guida per l'interpretazione. Sebbene la CGH offra sensibilità e specificità maggiore rispetto alla FISH nella diagnosi di melanoma, il suo utilizzo è attualmente confinato a laboratori specializzati.

3.3 Stadiazione Patologica

Stadiazione del melanoma

Il melanoma dovrebbe essere stadionato impiegando la classificazione TNM come descritta dall'ultima revisione dell'American Joint Committee on Cancer (46) [**livello di evidenza 4**]

I pazienti che hanno un melanoma in situ sono compresi nello stadio 0 e quelli che hanno un melanoma invasivo vengono genericamente divisi in 5 sottogruppi differenti:

- Stadio IA (tumore primitivo "a basso rischio"), <1.0 mm di spessore senza ulcerazione e assenza di mitosi;
- Stadio IB-II (tumore primitivo a rischio intermedio-alto), < 1.0 mm di spessore con ulcerazione o per numero di mitosi ≥ 1 ; o >1.0 mm con o senza ulteriori caratteristiche associate e linfonodi clinicamente/istologicamente non coinvolti;
- Stadio III, con linfonodo sentinella positivo o linfonodi clinicamente positivi e/o secondarismi in transit;
- Stadio IV, secondarismi a distanza.

Nella tabella sottostante viene riportata in esteso la classificazione AJCC (46).

Tabella 3. Classificazione AJCC

CLASSIFICAZIONE DEL TUMORE PRIMITIVO (T)			
<i>Spessore di Breslow</i>	<i>Ulcerazione</i>	<i>Stadio</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
T1 ≤ 1 mm	a: senza ulcerazione e assenza di mitosi	IA	97
	b: con ulcerazione o mitosi ≥ 1/mm ²	IB	94
T2 1.01-2.00 mm	a: senza ulcerazione	IB	91
	b: con ulcerazione	IIA	81
T3 2.01-4.00 mm	a: senza ulcerazione	IIA	79
	b: con ulcerazione	IIB	68
T4 > 4.00 mm	a: senza ulcerazione	IIB	71
	b: con ulcerazione	IIC	53
CLASSIFICAZIONE LINFONODALE (N)			
<i>N° di linfonodi coinvolti</i>	<i>Tipo di coinvolgimento</i>	<i>Stadio</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni (%)</i>
N1 1 linfonodo	a: micrometastasi	IIIA	78
	b: macrometastasi	IIIB/C	40-54
N2 2-3 linfonodi	a: micrometastasi	IIIA/B	54-78
	b: macrometastasi	IIIB/C	40-54
	c: in transit/satelliti senza n+	IIIB/C	69
N3 ≥4 linfonodi / adenopatie massive/ in transit/satelliti + secondarismi linfonodali		IIIC	40
CLASSIFICAZIONE SEDI METASTATICHE (M)			
<i>Sede</i>	<i>LDH</i>	<i>Stadio</i>	<i>Sopravvivenza a 1 anno (%)</i>
M1a cute /sottocute (non in transit) /linfonodi distanti	Normale	IV	62
M1b polmone	Normale	IV	53
M1c viscerale	Normale Elevato	IV	33

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Ogni lesione cutanea sospetta deve essere asportata completamente ed analizzata. Per la definizione microscopica del tumore primitivo è fondamentale in particolare la determinazione dello spessore e del numero di mitosi/mm ² , nonché la presenza di ulcerazione. La classificazione corrente AJCC comprende lo spessore, il numero di mitosi per mm ² e la presenza o meno di ulcerazione del tumore primitivo, il numero dei linfonodi interessati e il loro tipo di coinvolgimento (micro o macroscopico), la presenza e la sede delle metastasi a distanza ed il livello dell'LDH sierico.	Positiva forte

4. Trattamento della malattia iniziale

4.1 Chirurgia del melanoma primitivo

La chirurgia escissionale è il trattamento primario per il melanoma. La misura dei margini liberi dipende dallo spessore del melanoma. Uno studio randomizzato condotto dalla World Health Organization (WHO) per i pazienti in stadio IA, ha dimostrato che l'escissione dovrebbe spingersi sino ad 1 cm dalla lesione pigmentata; questo studio non ha rivelato ricadute locali in questo sottogruppo di pazienti ad un lungo follow-up (83). Il trial randomizzato di Veronesi et al, ha confrontato melanomi di spessore ≤ 2 mm che venivano asportati a 1 o 3 cm dai margini. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nell'intervallo libero e nella sopravvivenza tra i due gruppi in studio (84). Il trial di Balch del 1993, ha confrontato melanomi di spessore 1-4 mm asportati a 2 o 4 cm dai margini. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative relativamente a recidive locali, intervallo libero da malattia e sopravvivenza (85). Il trial randomizzato di Cohn-Cedamark G et al del 2000, ha confrontato melanomi di spessore ≤ 2 mm asportati a 2 o 5 cm dai margini, non evidenziando differenze significative relativamente a recidive locali, intervallo libero e sopravvivenza (86). Tale dato era già emerso dallo studio di Rinborg et al del 1996 (87). Lo studio prospettico randomizzato effettuato da Thomas JM et al, ha confrontato melanomi di spessore > 2 mm asportati a 1 cm o 3 cm dai margini. Al gruppo di pazienti con melanomi asportati a 1 cm dai margini si associava un numero significativamente maggiore di recidive locali e di progressione regionale della malattia, mentre non vi erano differenze significative nella sopravvivenza (88).

Un'escissione con 5 mm di margine è mandatoria e sufficiente per il melanoma in situ (con conferma istopatologia di margini indenni), mentre un'escissione a cm 1 è raccomandata per gli stadi IA, IB (83-87) **[Livello di evidenza 1++]**. Per i pazienti affetti da melanoma con spessore compreso tra 1.01 e 2.00 mm è raccomandata una escissione di 1 cm di margine libero (84). **[Livello di evidenza 1++]** Analogamente una escissione con 2 cm di margine libero è raccomandata per melanomi con spessore superiore ai 2.0 mm (85,88) **[Livello di evidenza 1++]**.

Una menzione a parte spetta alla gestione chirurgica della lentigo maligna stante l'estensione spesso sub-clinica e la presenza di iperplasia melanocitica giunzionale atipica che spesso si estende per parecchi centimetri oltre al limite visibile dei margini. Alcuni approcci che comportano una resezione chirurgica completa con meticoloso controllo dei margini possono determinare un elevato tasso di controllo locale ma non sono impiegati routinariamente (89,90) **[Livello di evidenza 3]**.

4.1.1 Trattamento chirurgico dei linfonodi

La ricerca del linfonodo sentinella è un momento fondamentale per la stadiazione chirurgica del melanoma; inoltre il riscontro di coinvolgimento linfonodale ha un'influenza determinante sulla prognosi (91).

Il rischio di coinvolgimento linfonodale è direttamente proporzionale allo spessore della malattia o alla presenza di mitosi (92,93): in un melanoma con spessore < 1 mm i secondarismi a tale livello sono rari, mentre per melanomi con spessore compreso tra 1.5 e 4 mm tale coinvolgimento è verificato nel 25% dei casi e sale fino al 60% per melanomi con spessori superiori a 4 mm (94,95).

Tecnica del linfonodo sentinella

La tecnica del linfonodo sentinella è una procedura considerata minimamente invasiva che permette di valutare lo status linfonodale e di meglio individuare i pazienti con linfonodi metastatici, clinicamente non palpabili, candidati a dissezione linfonodale completa (91).

La metodica richiede in misura mandatoria l'esecuzione preoperatoria di una linfoscintigrafia dinamica, al fine di individuare correttamente il linfonodo da asportare. Nell'ambito del MSLT group è stato condotto un trial di validazione della tecnica della biopsia di linfonodo sentinella che ha comparato la tecnica del blue dye da solo con la tecnica che combina il blue dye con il radiocolloide, l'utilizzo del radiocolloide si è dimostrato superiore nella ricerca del linfonodo sentinella (99.1 vs 95.2%) (96).

Studi iniziali hanno identificato che il riscontro del linfonodo sentinella è possibile nella quasi totalità dei casi trattati ed è associato ad un falso negativo nel 5% dei casi con una percentuale di complicanze locali contenuta (10%). Nel report finale del trial randomizzato in aperto MSLT I si è osservato che pazienti con melanomi di spessore compreso tra 1.2 e 3.5 mm, sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella, presentavano una DFS più elevata se veniva eseguita la biopsia linfonodale rispetto al gruppo in cui questa tecnica non veniva eseguita ($71.3\pm 1.8\%$ vs $64.7\pm 2.3\%$ DFS a 10 anni; $p=0.01$). Differenze statisticamente significative nella sopravvivenza sono state evidenziate tra i pazienti con metastasi linfonodali, per cui i pazienti con linfonodo sentinella positivo sottoposti a precoce linfadenectomia locoregionale hanno avuto una sopravvivenza a 10 anni del $62.1\pm 4.8\%$ rispetto al $41.5\pm 5.6\%$ di quelli sottoposti a linfadenectomia differita, in seguito a riscontro clinico di metastasi linfonodali durante il follow-up (91) [**Livello di evidenza 1++**].

La ricerca del linfonodo sentinella solo con tecnica linfoscintigrafica può essere eseguita anche in corso di gravidanza dopo il 3° mese (97,98) [**Livello di evidenza 4**].

La biopsia del linfonodo sentinella deve essere offerta a tutti i pazienti che hanno un melanoma primitivo con spessore superiore o uguale a 0.76 mm, indipendentemente dalle altre caratteristiche istopatologiche associate. In particolare, è raccomandata nei pazienti con lesioni a rischio intermedio (spessore di Breslow 1-4 mm). Può essere indicata anche nei melanomi spessi (>4 mm) allo scopo di una più accurata stadiazione e di facilitare il controllo loco-regionale della malattia (91). Nel report finale del trial MSLT I si è osservato che pazienti con melanomi di spessore > 3.9 mm sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella, presentano una DFS più ampia se viene eseguita la biopsia linfonodale rispetto al gruppo in cui questa tecnica non viene eseguita ($50.7\pm 4\%$ vs $40.5\pm 4.7\%$ OS a 10 anni; $p=0.03$).

Inoltre, la biopsia del linfonodo sentinella può essere presa in considerazione nel melanoma sottile (< 0.76 mm) in presenza di fattori di rischio (ulcerazione, almeno 1 mitosi/mm²) (99) [**Livello di evidenza 3**].

Se il linfonodo sentinella è istologicamente negativo non viene considerata la dissezione linfonodale. Se vi fosse la presenza di localizzazioni, anche di tipo micrometastatico, la dissezione linfonodale completa viene raccomandata (100) [**Livello di evidenza 3**]. Complessivamente, la probabilità di identificare ulteriori secondarismi linfonodali è del 20-25% (101,102).

Per il campionamento del linfonodo sentinella si suggerisce di adottare le linee guida EORTC Melanoma Group (103,104) Nella refertazione devono essere riportati il numero di linfonodi sentinella esaminati, ed il numero di linfonodi positivi. Secondo l'attuale sistema di Stadiazione, il linfonodo sentinella viene considerato positivo anche soltanto in presenza di cellule tumorali isolate, evidenziate solamente con colorazioni immunoistochimiche per HMB45 e/o per Melan A/Mart1 od altri marcatori melanoma specifici.

Si raccomanda di segnalare nel referto anche:

- Il diametro massimo della metastasi (se ci sono più focolai, il diametro massimo di quello maggiore);
- La sede della metastasi: capsulare, sottocapsulare, parenchimale o mista;
- La presenza di estensione extracapsulare;
- La profondità di invasione secondo Starz (105) che viene misurata dalla superficie interna della capsula linfonodale al punto più profondo di infiltrazione del parenchima linfonodale ed espressa in mm;
- La presenza di cellule nevice.

Dissezione linfonodale completa

La dissezione linfonodale completa è indicata in caso di linfonodo sentinella positivo o di metastasi ai linfonodi regionali clinicamente evidenti (esame obiettivo/ ecografia/ TAC, confermate da prelievo citologico o biptico) (106) [**Livello di evidenza 3**].

L'estensione della dissezione è in rapporto alla regione anatomica da sottoporre a linfadenectomia; la descrizione dell'estensione della dissezione e il numero dei linfonodi esaminati definiscono l'adeguatezza della dissezione stessa e la conseguente valutazione patologica. I risultati dell'analisi di una recente casistica IMI, consigliano di asportare il seguente numero minimo di linfonodi, a seconda della sede della dissezione: 7 linfonodi per quella latero-cervicale (≤ 3 livelli), 14 linfonodi per quella laterocervicale (≥ 4 livelli), 12 per

quella ascellare (3 livelli), 6 per la sola dissezione inguinale e 13 per quella inguino-iliaco otturatoria. (107,108). **[Livello di evidenza 3]**.

Per i pazienti in stadio III è indicata la dissezione linfonodale completa indipendentemente dal tipo di metastasi presenti nel linfonodo sentinella (106). **[Livello di evidenza 3]**

In caso di macrometastasi è sempre consigliabile la valutazione dell'espressione di mutazione B-RAF N-RAS, c-Kit (108) **[Livello di evidenza 3]**.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Tutti i melanomi devono essere asportati con un'escissione, la cui ampiezza è correlata con le caratteristiche del primitivo. I margini di escissione devono essere determinati in base allo spessore della lesione primitiva. (84-88)	Positiva forte
B	In pazienti con lesioni di spessore <0,76 mm e linfonodi clinicamente non evidenti non è necessaria la biopsia del linfonodo sentinella se non in casi particolari con ulcerazione e/o almeno 1 mitosi per mm ² e/o regressione estesa. Per spessori ≥0,76 mm si deve eseguire la ricerca del LS. (91,99)	Positiva forte
D	Per i pazienti con adenopatie regionali evidenti o linfonodo sentinella positivo deve essere praticata la dissezione linfonodale completa se tecnicamente fattibile. (106)	Positiva forte

5. Stadiazione clinico/strumentale

La stadiazione strumentale viene generalmente eseguita in rapporto allo stadio iniziale del tumore primitivo. Nello stadio 0 non vi è indicazione ad eseguire esami strumentali per la ricerca di eventuali secondarismi occulti **[Livello di evidenza 4]** (110). Per i pazienti in stadio IA-B l'esecuzione di radiogramma toracico standard viene considerata opzionale, in quanto l'esame è dotato di bassa sensibilità per riscontrare secondarismi occulti a livello polmonare poco probabili a questo stadio di malattia (111) **[Livello di evidenza 3]**. Nei pazienti allo stadio III appare consigliabile l'impiego di una TAC t.b. con m.d.c. (in alternativa PET + RMN encefalica) **[Livello di evidenza 4, panel decision]**; Per i pazienti con presenza di metastasi in transito si consiglia lo stesso tipo di stadiazione previsto per gli altri stadi III **[Livello di evidenza 4, panel decision]**. Nei pazienti con sospetto stadio IV di malattia viene consigliato un accertamento bioptico (con ago-sottile o incisionale) della lesione metastatica, soprattutto se TAC/PET non sono dirimenti **[Livello di evidenza 4, panel decision]**. Qualora non si abbia a disposizione alcun campione per la determinazione dello status mutazionale del paziente, è indicata la biopsia della lesione metastatica per la valutazione dello stato mutazionale del gene B-RAF, N-RAS, e/o C-kit **[Livello di evidenza 4, panel decision]**. Successivamente è raccomandata l'effettuazione di una wbTAC/PET e la determinazione dei valori dell'LDH **[Livello di evidenza 4, panel decision]**. Una RMN encefalo è auspicabile sia per dubbie lesioni evidenziate alla TAC, sia per definire numero e dimensione delle lesioni ai fini di un eventuale trattamento radioterapico **[Livello di evidenza 4, panel decision]**.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	Nel melanoma in situ i pazienti non devono eseguire alcuna stadiazione.	Negativa forte
D*	Nel melanoma in Stadio IA [Breslow ≤1 mm (pT1a); <u>Stadiazione</u> : dovrebbe essere eseguita con esami strumentali solo se clinicamente indicati,	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	Nel melanoma in Stadio IB-IIA [Breslow \leq di 1 mm con ulcerazione, o livello di Clark IV o V, o numero di mitosi $>$ 1/mm ² (pT1b), Breslow compreso tra 1,01 e 2,0 senza ulcerazione (pT2a). Breslow compreso tra 1,01 e 2,0 con ulcerazione (pT2b), Breslow compreso tra 2,01 e 4,00 senza ulcerazione (pT3a)]; <u>Stadiazione:</u> dovrebbe essere eseguita con Rx Torace ed ecografia addome e del bacino linfonodale prima della BLS.	Positiva debole
D*	Nel melanoma in Stadio IIB [Breslow compreso tra 2,01 e 4,00 con ulcerazione (pT3b) oppure Breslow $>$ di 4 mm senza ulcerazione (pT4a)] <u>Stadiazione:</u> dovrebbe essere eseguita con Rx Torace ed ecografia addome e del bacino linfonodale prima della BLS. Opzionale: TAC total body (tb) con m.d.c.	Positiva debole
D*	Nel melanoma in Stadio IIC-III operabile [Breslow $>$ di 4 mm con ulcerazione (pT4b)] <u>Stadiazione:</u> dovrebbe essere eseguita con TAC o PET/TAC, Ulteriori esami strumentali solo se clinicamente indicati.	Positiva debole
D*	Nel melanoma in Stadio III inoperabile e IV <u>Stadiazione:</u> dovrebbe essere eseguita con TAC o PET/TAC. Opzionale: FNAB o biopsia della lesione sospetta. Ulteriori esami strumentali dovrebbero essere eseguiti solo se clinicamente indicati.	Positiva debole

*Opinione espressa dal panel per l'assenza di studi con adeguato livello di qualità.

6. Terapia adiuvante

Le metanalisi di Wheatley del 2007 (presentata all'ASCO ma non ancora pubblicata) (112,113) e quella pubblicata da Mocellin et al. nel 2010 (111) possono essere considerate come le più aggiornate e meritorie di considerazione.

In particolare Wheatley nel 2007 (113) ha considerato 13 trials randomizzati internazionali per un totale di 6.067 pazienti. È stata utilizzata una revisione sistematica con i dati individuali dei pazienti (individual patient data (IPD) meta-analysis) al fine della valutazione dei risultati. L'IPD è stata ottenuta per 10 dei 13 trials considerati e per l'85% dei pazienti. Gli studi sono stati suddivisi secondo il dosaggio di IFN in alte dosi (HDI: 20 MU/m²), dosi intermedie (IDI: 5-10 MU), basse dosi (LDI:3 MU) e dosi molto basse (VLDI:1 MU). È stata anche eseguita un'analisi dei sottogruppi in relazione all'età del paziente, sesso, e caratteristiche della malattia. Il risultato di questo studio ha mostrato un beneficio assoluto in termini di sopravvivenza totale per i pazienti trattati con melanoma del 3% (CI 1-5%) indipendente dal dosaggio e dalla durata del trattamento.

Mocellin et al. (114) hanno eseguito una metanalisi standard considerando 14 trials clinici randomizzati per un totale di 8.122 pazienti. Questa rappresenta la metanalisi con il maggior numero di pazienti considerati, tuttavia alcuni studi non erano in doppio cieco. L'analisi dei dati ha dimostrato che l'IFN ha un impatto statisticamente significativo, nei pazienti con melanoma ad alto rischio di recidiva, sia sulla disease free survival (DFS), con una riduzione del rischio relativo del 18% (HR 0.82, CI 0.77-0.87), che sulla sopravvivenza totale (OS) con una riduzione del rischio relativo dell'11% (HR 0.89 CI 0.83-0.96). L'analisi dei sottogruppi ha inoltre evidenziato che negli studi con arruolamento esclusivo di pazienti con stadio III di malattia non è stato riscontrato alcun beneficio statisticamente significativo per la OS, così come non è stato dimostrato alcun vantaggio nel trattamento con IFN nei trials che hanno utilizzato HDI. Allo stesso modo, non è stato evidenziata significatività in rapporto alla durata o al dosaggio. Infatti, considerando il dosaggio di IFN, i risultati dell'analisi dei sottogruppi non hanno evidenziato nessun vantaggio o svantaggio delle HDI rispetto

alle LDI o IDI. Va segnalato che l'impatto dell'IFN sulla OS rimaneva statisticamente significativo solo quando venivano considerati gli studi clinici che utilizzavano le LDI o IDI. Sebbene nessuno studio clinico preso singolarmente e nessuna delle metanalisi finora condotte aiutino ad identificare la dose ideale o la schedula più vantaggiosa o la durata ottimale del trattamento con IFN nella terapia adiuvante dei melanomi a rischio intermedio-alto, tuttavia indipendentemente da tali parametri, o dalla formulazione peghilata o meno, la riduzione del rischio di recidiva e in minor misura del rischio di morte è sempre consistente e a vantaggio del braccio IFN. Il fatto che non emergano differenze fra dosi e durata non esclude che ci possano essere.

In sintesi le due metanalisi dimostrano che il trattamento adiuvante con IFN procura un beneficio assoluto in termini di sopravvivenza del 3% con una riduzione del rischio relativo del 18% sulla DFS e dell'11% sulla OS. Questa rappresenta la base di discussione sull'uso dell'IFN adiuvante nel melanoma.

Queste percentuali (soprattutto quella relativa al beneficio assoluto), sono simili alle percentuali ottenute dai trattamenti adiuvanti più importanti usati in oncologia in altre neoplasie come mammella, colon-retto ed ovaio (115) e la diversità di significatività dei singoli studi è sostenuta dalla numerosità e dalla omogeneità di selezione dei pazienti, più che dalla attività intrinseca del trattamento. Poiché al momento non esiste nessun trattamento che possa dare un simile beneficio in termini di OS, l'IFN può essere proposto, al di fuori delle sperimentazioni cliniche, ai pazienti ad alto rischio di recidiva.

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	<p>Nei pazienti affetti da melanoma stadi IIC-III l'interferone a basse dosi (3mUI tiw sottocute per 2 anni) può essere utilizzato come trattamento adiuvante [113-114]</p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia dell'interferone a basse dosi", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 12).</i></p>	Positiva debole
Moderata	<p>Nei pazienti affetti da melanoma stadi IIC-III l'interferone ad alte dosi (20MUI/M2 e.v. per 5 gg/settimana per 4 settimane + 10MUI/M2 sottocute tiw per 11 mesi) può essere utilizzato come trattamento adiuvante. [113-114]</p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia dell'interferone ad alte dosi", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 12).</i></p>	Positiva debole

Qual è la schedula da preferire? Per quanto riguarda lo stadio IIA, in considerazione dello studio francese randomizzato di fase III (interferon LDI per 18 mesi vs osservazione, studio in aperto) che ha dimostrato un trend positivo nei pazienti trattati con LDI per 18 mesi (116) considerando anche che il suddetto trial non prevedeva la biopsia del linfonodo sentinella (con possibilità di sottostadiazione di tali pazienti), ed in attesa di ulteriori conferme in questo setting di pazienti, la scelta può ricadere sulla decisione di non trattare i pazienti a buona prognosi ed eventualmente riservare le basse dosi per 18 mesi per quelli a prognosi meno buona (indice mitotico elevato, spessore > di 1,5, sesso maschile, localizzazione al dorso o testa e collo) [**Livello di evidenza 1+**].

Nello stadio I non è consigliato un trattamento adiuvante considerata la sostanziale buona prognosi della malattia (46) [**livello di evidenza 4**].

Nello stadio IIB è consigliabile un trattamento con LDI per 18-24 mesi. Negli stadi IIC-III A-B, sulla scorta di quanto sopra discusso, è possibile scegliere tra un trattamento con LDI e HDI a seconda delle caratteristiche del paziente da trattare e sulla scorta dell'esperienza clinica (112-114) [**Livello di evidenza 1+**].

Negli stadi IIIC, sebbene possa essere considerato anche l'utilizzo di LDI, il trattamento con HDI sarebbe da preferire agli altri perché sembra il solo in grado di impattare in questa categoria di pazienti [**livello 4, panel decision**].

Anche un trattamento adiuvante postoperatorio per tutti i pazienti sottoposti a chirurgia per malattia a distanza (IV stadio) [**Livello di evidenza 4, panel decision**] o IIIC per secondarismi in transit operati [**Livello di evidenza 4, panel decision**] può essere considerato. Le opzioni possono essere comprese tra l'inserimento in studi clinici il trattamento con interferone; anche la semplice osservazione può rappresentare un'alternativa.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nel melanoma in Stadio I non deve essere eseguito alcun trattamento adiuvante (46).	Negativa forte
B	Nel melanoma in Stadio IIA può essere discusso un trattamento con Interferone a basse dosi per 18 mesi solo nei pazienti con maggior rischio di ricaduta (indice mitotico elevato, spessore > di 1,5 mm) (116).	Positiva debole
B	Nel melanoma in Stadio IIB può essere discusso un trattamento con Interferone a basse dosi per 18-24 mesi (114).	Positiva debole
B	Nel melanoma in stadio IIC-III dovrebbe essere discusso un trattamento con interferon a basse dosi o ad alte dosi a seconda delle caratteristiche del paziente e dell'esperienza del centro (114).	Positiva debole

Recentemente è stata pubblicata la prima analisi dello studio EORTC 18071 che ha valutato l'efficacia in adiuvante dell'ipilimumab nel melanoma in stadio III. Lo studio, randomizzato, di fase III, in doppio cieco ha confrontato un trattamento con ipilimumab 10 mg/Kg (fase di induzione ogni 3 settimane per 4 cicli seguito da una fase di mantenimento ogni 12 settimane fino a 3 anni) vs placebo. Il primary endpoint era la recurrence free survival (RFS). Ipilimumab ha dimostrato un miglioramento della RFS con un HR=0.75 (95%CI 0.64-0.90) con una mediana di 26.1 vs 17.1 mesi. Il trattamento con ipilimumab ha presentato le classiche tossicità immunorelate, da segnalare un tasso di morti associate ad evento avverso, nel braccio di terapia, del 1.1% e una percentuale di pazienti che ha ricevuto il trattamento di mantenimento con ipilimumab per almeno 1 anno, solo del 29%. E' necessario attendere i dati di OS prima di poter esprimere un giudizio sull'efficacia del trattamento con ipilimumab in setting adiuvante (117).

Sono in corso studi in setting adiuvante con immunoterapici, farmaci a bersaglio molecolare (BRAF e MEK inibitori e con vaccinoterapia. L'analisi ad interim dello studio DERMA (fase III randomizzato: vaccino contro MAGE-A3 vs osservazione in pazienti con melanoma in stadio III che esprimono MAGE-A3) non ha dimostrato di incrementare in modo significativo la DFS; tuttavia lo studio prosegue per verificare l'efficacia della terapia nella popolazione con gene-signature favorevole come co-primary endpoint (118).

E' stato valutato anche il ruolo della radioterapia in setting adiuvante. Uno studio randomizzato multicentrico ha valutato un trattamento radiante adiuvante (48 Gy in 20 frazioni) sul distretto linfonodale vs osservazione in 123 pazienti con melanoma in stadio III radicalmente operato ed alto rischio di ricaduta linfonodale (per numero di linfonodi positivi, estensione extranodale o dimensione dei linfonodi patologici). Con una mediana di follow-up di 40 mesi, il trattamento radiante ha determinato una significativa riduzione del rischio di recidiva locale (HR=0.56, 95% CI 0.32-0.98) senza però un impatto significativo in termini di Relapse Free Survival o OS. Il trattamento radiante era associato a un maggior rischio di eventi avversi G3-4 (dermatite attinica, sieroma, infezione) [**Livello di evidenza 1++**] (119).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Pazienti con melanoma in stadio III e ad elevato rischio di ricaduta linfonodale non dovrebbero ricevere radioterapia adiuvante, benchè possa essere discussa in casi selezionati (119).	Negativa debole

7. Gestione del Follow Up

Lo scopo del follow-up nel paziente con diagnosi di melanoma è l'individuazione precoce di ripresa di malattia, la diagnosi di seconde neoplasie (con particolare attenzione alla cute) e la prevenzione mediante l'adozione di stili di vita corretti. Non vi sono ad oggi evidenze scientifiche che il follow-up possa avere un'impatto favorevole sulla prognosi del paziente trattato radicalmente per melanoma. L'indicazione ad eseguire esami strumentali e la frequenza delle visite periodiche dipende dal rischio di ripresa di malattia (stadio di malattia).

Uno studio del gruppo australiano ha messo a confronto 2 schedule di follow-up: la prima con controlli ogni 6 mesi per 5 anni e quindi annualmente per altri 5 anni per i pazienti in stadio IA e B, o ogni 3 mesi per 5 anni e quindi annualmente per 5 anni per gli stadi IIA, B e IIC. La seconda schedula prevedeva un controllo annuale per 10 anni per il I stadio, ogni 6 mesi per 2 anni e poi annualmente per 8 anni per lo stadio IIA, e ogni 4 mesi per 2 anni, ogni 6 mesi il terzo e quindi annualmente per gli stadi IIB e IIC. Per ogni 1000 pazienti in follow-up, sono stimate 229 recidive e 61 secondi primitivi nell'arco di 10 anni. Il follow-up più intensivo consente di rilevare 44,9 recidive e 9,6 primitivi in più con un anticipo non maggiore di 2 mesi, ma con 3000 visite in più ogni 1000 pazienti rispetto al meno intensivo (120).

Tutti i pazienti devono essere adeguatamente informati dell'aumentato rischio di sviluppare ulteriori melanomi e devono quindi essere educati sull'adeguata fotoprotezione da effettuare in caso di esposizione al sole (11).

La sorveglianza dermatologica della cute, attraverso una visita annuale specialistica, deve essere raccomandata in tutti i pazienti con anamnesi positiva per melanoma anche in fase iniziale (stadio 0, in-situ). La frequenza dei controlli dovrebbe essere determinata individualmente in base alla presenza di fattori di rischio come la positività per melanoma nell'anamnesi familiare, la presenza di nevi displasici e il fototipo. E' anche utile educare il paziente all'auto-visita per le lesioni considerate "sospette" e all'autopalpazione delle stazioni linfonodali tributarie.

Per i pazienti con melanoma in stadio IA viene consigliato un controllo clinico specialistico a cadenza minima semestrale (121,122) per cinque anni.

Per i pazienti in stadio IB-III viene consigliata una visita clinica specialistica con cadenza periodica diversificata per stadio (vedi tabella delle raccomandazioni). Attualmente si ritiene potenzialmente indicato l'utilizzo di esami strumentali di elevata complessità (TAC, PET, RMN) per melanomi a medio-alto rischio con cadenza diversificata per stadio (vedi tabella delle raccomandazioni) [**Livello di evidenza 4, panel decision**].

La durata ottimale del follow-up non è ancora chiarita, in quanto la ricaduta nei soggetti con pregressa diagnosi di melanoma avviene generalmente nei primi 5 anni ed esistono delle possibili riprese di malattia tardive; tuttavia il time to cure, definito come la probabilità >95% che il paziente sopravviva ulteriori 5 anni, varia da un minimo di 6 a un massimo di 10 anni (123,124).

E' probabile che il costo-beneficio di un follow-up strumentale per valutare la presenza di secondarismi occulti non sia giustificato in molti pazienti dopo il quinto anno dalla chirurgia. Dopo il quinto anno eventuali esami strumentali verranno richiesti solo su indicazione clinica. Tuttavia è giustificata una visita specialistica della cute annuale per il resto della vita, in soggetti che hanno anamnesi positiva per melanoma, stante il rischio di sviluppare un secondo melanoma pari al 4-8%.

Dopo il quinto anno è auspicabile coinvolgere il medico di medicina generale che potrà seguire il paziente assieme allo specialista di riferimento fino al decimo anno; è importante sensibilizzare il medico di medicina generale sul rischio di sviluppare nuove lesioni cutanee sospette o recidive di melanoma anche a distanza di tempo, inviando nel qual caso in tempo rapido il paziente al centro di riferimento. Dal decimo anno il paziente verrà seguito solo dal medico curante, fatto salvo la visita specialistica della cute annuale per tutta la vita.

Nel caso di pazienti sottoposti a terapie adiuvanti con interferon non sono necessarie procedure particolari per il monitoraggio delle tossicità tardive. Non vi sono dati che la gravidanza abbia un impatto sfavorevole sulla prognosi nel paziente già trattato radicalmente per melanoma e in follow-up.

Per i pazienti anziani e/o fragili non sono raccomandate procedure di follow-up diverse da quelle riportate, fatto salvo nel caso di pazienti con particolari condizioni generali, comorbidità o compliance. In questi ultimi casi la schedula di follow-up può essere adattata secondo il giudizio clinico. Per questi pazienti si potrebbe suggerire il solo controllo clinico, eventualmente associato a esami di I livello (ecografia e radiografia del torace) e solo eccezionalmente a esami di II livello (TAC o PET/TAC).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	Nel melanoma in situ i pazienti dovrebbero eseguire una visita periodica annuale per lesioni cutanee a rischio associata a visita oculistica. Nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale.	Positiva debole
D*	Nel melanoma in Stadio IA [Breslow \leq di 1 mm senza ulcerazione (pT1a), numero di mitosi < 1/mm ² . Assenza di coinvolgimento metastatico linfonodale] <u>Follow-up clinico:</u> dovrebbe consistere in una visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 6 mesi a giudizio del clinico per 5 anni. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita specialistica della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale <u>Esami strumentali:</u> solo in caso di necessità sulla base dell'esame clinico. Opzionale: ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico per i primi 5 anni).	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	<p>Nel melanoma in Stadio IB-IIA [Breslow \leq di 1 mm con ulcerazione, o numero di mitosi $>$ 1/mm² (pT1b), Breslow compreso tra 1,01 e 2,0 senza ulcerazione (pT2a). Breslow compreso tra 1,01 e 2,0 con ulcerazione (pT2b), Breslow compreso tra 2,01 e 4,00 senza ulcerazione (pT3a). In tutti i casi assenza di coinvolgimento metastatico linfonodale].</p> <p><u>Follow-up clinico:</u> dovrebbe consistere in una visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di eventuali ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 3-6 mesi a giudizio del clinico per i primi due anni, ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita specialistica della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale</p> <p><u>Esami strumentali (per i primi 5 anni):</u> Rx Torace ed ecografia epatica (ogni 12 mesi); ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ogni 6 mesi).</p>	Positiva debole
D*	<p>Nel melanoma in Stadio IIB [Breslow compreso tra 2,01 e 4,00 con ulcerazione (pT3b) oppure Breslow $>$ di 4 mm senza ulcerazione (pT4a). Assenza di coinvolgimento linfonodale]</p> <p><u>Follow-up clinico:</u> dovrebbe consistere in una visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 3 mesi per i primi due anni, ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita specialistica della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio, periodico, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale</p> <p><u>Esami strumentali (per i primi 5 anni):</u> Rx Torace (ogni 12 mesi); ecografia epatica (ogni 6 mesi); ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico);</p>	Positiva debole
D*	<p>Stadio IIC-III [Breslow $>$ di 4 mm con ulcerazione (pT4b); qualsiasi T con coinvolgimento neoplastico dei linfonodi regionali]</p> <p><u>Follow-up clinico:</u> dovrebbe consistere in una visita con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed alla presenza di ulteriori melanomi. Controllo clinico ogni 3 mesi per i primi due anni, ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita specialistica della cute: screening per lesioni pigmentate a rischio, ogni 12 mesi; nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici si può programmare una valutazione semestrale</p> <p><u>Esami strumentali (per i primi 5 anni):</u> TAC o PET/TC, ogni 6-12 mesi per i primi 3 anni (frequenza decisa in base al rischio di ripresa di malattia), quindi annualmente fino al 5° anno; Ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva ed ecografia epatica (ad ogni controllo clinico).</p>	Positiva debole

* Opinione espressa dal panel per l'assenza di studi con adeguato livello di qualità.

Nei pazienti con melanoma in stadio III inoperabile o stadio IV si dovrebbe effettuare una stadiazione mediante PET-TAC Total body, o altre indagini se clinicamente indicate (RMN, Scintigrafia ossea, etc.). Si dovrebbe inoltre verificare lo stato mutazionale del gene BRAF o del gene c-Kit (in caso di melanomi delle mucose, acrali o delle zone cronicamente esposte al sole). In questi pazienti, tenuto conto del possibile controllo a lungo termine della patologia, è consigliato programmare: controllo clinico ogni 3 mesi per i primi due anni, ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno e dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno; visita specialistica della cute annuale; TAC total body o PET/TAC ogni 3-6 mesi (se PET/TAC associare TAC o RMN encefalica). In caso di trattamento con ipilimumab, considerato il pattern di risposta, si raccomanda di eseguire la rivalutazione strumentale (TAC/RMN) dopo 16 settimane dal trattamento; in caso di sospetta PD si consiglia una TAC di conferma dopo 4 settimane.

8. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive

8.1 Chirurgia (stadio IV-IIIc in transit)

La chirurgia del IV stadio può avere intento radicale e può essere riservata come opzione terapeutica di scelta in pazienti che hanno un singolo secondarismo viscerale o una malattia oligometastatica (coinvolgimento di 1 o 2 organi) in particolare a livello dei tessuti molli e/o linfonodi distanti; in questi casi è dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale rispetto ai controlli non operati in era pre-terapie biologiche (125). Generalmente la sopravvivenza a 5 anni in soggetti con secondarismi resecati a livello polmonare o tessuti molli oscilla tra il 14 e il 33% (126,127). Quando possibile va sempre valutata la presenza di mutazione B-RAF, NRAS o C-kit.

In soggetti resi liberi da malattia dopo chirurgia può essere considerato un trattamento medico adiuvante; Per i pazienti che si presentano con un primo episodio singolo di secondarismo in transit o satellitosi vi è indicazione ad eseguire una resezione chirurgica con margini istologicamente liberi [**Livello di evidenza 3**].

Nei pazienti in cui viene asportato un secondarismo in transit deve essere considerata l'opzione della tecnica del linfonodo sentinella essendo elevata la probabilità di presenza di secondarismi linfonodali occulti se la ripresa evolutiva avvengono almeno dopo un DFS di 6-12 mesi dall'ultimo episodio di trattamento chirurgico per melanoma primario o secondario (128) [**Livello di evidenza 3**].

In caso di impossibilità ad eseguire una resezione chirurgica radicale o in caso di plurime riprese loco-regionali a livello di un arto, può essere preso in considerazione: a) il trattamento perfusionale in ipertermia con melphalan in associazione con TNF α se (malattia molto estesa, > di 5 mm o > di 5 lesioni) come evidenziato in una revisione sistematica di trial randomizzati (di cui solo due sui quattro valutati non presentavano selection bias) [**Livello di evidenza 1+**] (129), b) elettrochemioterapia (terapia di scelta per secondarismi cutanei di altre sedi oltre agli arti) (130) [**Livello di evidenza 4**].

Si consiglia una valutazione multidisciplinare per decidere la migliore strategia terapeutica nel singolo paziente.

In caso di fallimento di un trattamento loco-regionale deve essere considerato un approccio terapeutico sistemico.

La chirurgia palliativa trova indicazione nelle lesioni emorragiche gastroenteriche o con rischio di perforazione o di occlusione o di invaginazione, in considerazione anche delle nuove opportunità di trattamento sistemico che favoriscono l'integrazione fra le diverse strategie terapeutiche se non ad intento palliativo laddove i possibili benefici sopravanzino i possibili rischi chirurgici.

La chirurgia anche non radicale può rendersi necessaria per essere proposta in caso di asportazione parziale di tessuto tumorale allo scopo di ottenere tessuto tumorale fresco per allestimento di vaccini autologhi.

8.2 Terapia sistemica

8.2.1 Principi Generali

Fino a poco tempo fa lo scopo del trattamento della malattia metastatica non operabile poteva considerarsi quasi esclusivamente palliativo, dal momento che i chemioterapici a disposizione hanno dimostrato nel corso degli anni un effetto limitato e scarsamente curativo nella maggior parte dei casi. Negli ultimi anni il progressivo affermarsi di nuovi farmaci ha permesso di osservare dei vantaggi in termini di sopravvivenza, come nel caso dell'ipilimumab o dei farmaci BRAF inibitori (vemurafenib e dabrafenib). Tuttavia, quando possibile, i pazienti con melanoma metastatico dovrebbero essere inseriti in studi clinici.

8.2.2 Immunoterapia

L'interleuchina-2, somministrata per via endovenosa ad alte dosi, è in grado di indurre in pazienti selezionati una percentuale di risposte obiettive del 16%, con il 6-7% di risposte complete (131). I dati di follow-up indicano che circa la metà di queste risposte complete sono durature, con alcuni pazienti liberi da malattia 15 anni dopo la terapia. In generale, la durata mediana di risposta nei pazienti responsivi è di almeno 59 mesi. Dopo almeno 30 mesi, nessun paziente è andato incontro a progressione di malattia. Tuttavia, la tossicità associata a tale trattamento immunoterapico, rappresentata dalla sindrome da iperpermeabilità capillare con conseguente rischio di edema polmonare, insufficienza renale, ipotensione e disfunzioni cardiache, a fronte della non elevata attività complessiva documentata, ha fatto sì che tale approccio non ricevesse l'autorizzazione in Italia ed in Europa per il trattamento del melanoma metastatico (approvazione FDA nel Gennaio 1998, ed inclusione nelle linee-guida NCCN).

L'Ipilimumab è un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore CTLA4, presente sui linfociti T attivati e che regola normalmente la risposta immunitaria. Il legame del CTLA4 con il suo ligando B7 (CD86), genera un segnale negativo che viene utilizzato dalle cellule tumorali per indurre uno stato di anergia nei linfociti e disattivare l'attivazione immunitaria. Il legame dell'anticorpo anti-CTLA4 alla suddetta molecola, impedisce l'innescamento del segnale negativo che si traduce in un potenziamento delle difese immunitarie. Tale immunoterapia ha ricevuto l'approvazione della FDA e dell'EMA per il trattamento del melanoma metastatico. Nel febbraio 2013 l'AIFA ha approvato la rimborsabilità del trattamento con ipilimumab nei pazienti affetti da melanoma avanzato pretrattati e recentemente anche per la prima linea (GU n. 214 del 15.09.2014). L'approvazione è stata sulla base dei risultati di uno studio randomizzato di fase III a tre braccia (132) effettuato su 676 pazienti pretrattati. I pazienti hanno ricevuto ipilimumab insieme ad un vaccino peptidico (gp100), oppure ipilimumab + placebo, o gp100 + placebo in un rapporto di 3:1:1. La sopravvivenza globale è stata significativamente più lunga con l'ipilimumab da solo o in combinazione con il vaccino (10.1 mesi; rispetto al vaccino da solo (6.4 mesi). L'anticorpo è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 3 mg/Kg per 4 volte ogni 3 settimane. I pazienti la cui malattia andava in progressione dopo almeno 3 mesi dall'ultima somministrazione di ipilimumab o comunque dalla settimana 12 (stabilità di malattia \geq a 6 mesi, oppure ripresa di malattia dopo una RP o RC) potevano ricevere una re-induzione analoga allo schema precedente. E' da sottolineare che 15 su 23 pazienti hanno ottenuto risposte parziali o stabilità dopo re-induzione (132,133).

L'ipilimumab, eliminando un freno inibitore alla risposta immunitaria, che peraltro contribuisce allo stabilirsi della tolleranza immunogenica, è associato al rischio di effetti collaterali immuno-correlati. Nello studio registrativo gli eventi avversi immuno-correlati sono stati il 60%. Circa il 15% dei pazienti ha presentato eventi di grado 3 o 4. La dermatite è stato l'evento correlato più frequente, la diarrea il più pericoloso (rischio perforazione se non prontamente trattato). Secondo le recenti indicazioni i casi severi (G2 persistente per più di 5 gg o G3) vanno trattati con corticosteroidi ad alte dosi. La tossicità immuno-correlata può essere fatale se non trattata, nello studio registrativo si sono registrati 7 decessi.

La diarrea è stato l'evento immuno-correlato più frequente; i casi severi sono stati trattati con corticosteroidi ad alte dosi. Sono stati inoltre registrati 7 decessi dovuti ad eventi immuno-correlati.

Un secondo studio di fase III (doppio cieco) è stato condotto su 502 pazienti con melanoma metastatico non precedentemente trattato. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere dacarbazina + ipilimumab [con una schedula di somministrazione al dosaggio di 10 mg/Kg ogni tre settimane per 4 volte (fase di induzione) e quindi 10 mg/Kg ogni tre mesi fino a progressione (fase di mantenimento)] oppure dacarbazina + placebo. L'endpoint primario è stato raggiunto nel braccio con l'ipilimumab dimostrando una migliore sopravvivenza globale rispetto alla sola dacarbazina (11.2 mesi vs 9.1 mesi). La sopravvivenza a 3 anni è stata del 20.8% e del 12.2% per i pazienti che, rispettivamente hanno ricevuto ipilimumab e placebo (HR=0.72; P<0.001). L'incidenza di eventi avversi di grado 3 e 4 è stata del 56% nel braccio con ipilimumab; in particolare si è evidenziato un incremento della tossicità epatica, come atteso in relazione alla potenziale epatotossicità di ciascuno degli agenti terapeutici, e una minore incidenza di diarrea. Nonostante la maggiore incidenza di eventi avversi di grado 3-4 non sono state registrate morti tossiche, a prova della efficacia dell'applicazione degli algoritmi di trattamento delle tossicità (134).

L'indicazione di ipilimumab è per il trattamento dei pazienti affetti da melanoma avanzato e la schedula di trattamento è per via endovenosa alla dose di 3 mg/Kg ogni 3 settimane per 4 somministrazioni [**Livello di evidenza 1++**].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da melanoma avanzato è indicato il trattamento con ipilimumab con schedula di trattamento per via endovenosa di 3 mg/Kg ogni 3 settimane per 4 somministrazioni (132).	Positiva forte

Vi sono attualmente in sviluppo ulteriori farmaci immunoterapici diretti contro un altro recettore dell'immunità checkpoint (PD1 e PD-L1). Recentemente è stato pubblicato uno studio di fase III che ha randomizzato pazienti con melanoma avanzato e BRAF wildtype a ricevere in prima linea un anticorpo diretto contro PD-1 (nivolumab alla dose di 3 mg/Kg q14) vs chemioterapia standard (dacarbazina). L'endpoint primario dello studio era la OS. Il braccio trattato con dacarbazina ha riportato una sopravvivenza mediana di 10.8 mesi contro una sopravvivenza mediana non ancora raggiunta nel braccio con nivolumab (HR=0.42, 99.79% CI:0.25-0.73). A un anno i pazienti vivi nel braccio con nivolumab erano il 72.9% vs 42.1% nel braccio di chemioterapia. Il tasso di risposte obiettive nel braccio sperimentale era del 40.0% vs il 13.2% con dacarbazina (135).

Un altro anticorpo diretto contro PD-1 (pembrolizumab) ha dimostrato tassi di risposta molto promettenti in uno studio di fase II randomizzato in pazienti con melanoma avanzato la cui malattia era progredita dopo ipilimumab. Alla dose di 2 mg/Kg e 10 mg/Kg ogni 3 settimane, il pembrolizumab ha determinato una percentuale di risposte obiettive del 21 e 25% rispettivamente versus il 4% del braccio di chemioterapia (136).

Recentemente sono stati riportati i dati di uno studio randomizzato di fase III che ha confrontato il pembrolizumab con due diverse schedule di trattamento (10 mg/kg ogni 2 o 3 settimane), all'ipilimumab nei pazienti ipilimumab naive. Il pembrolizumab ha dimostrato una superiorità in termini di risposte, PFS e OS (HR per pembrolizumab ogni 2 settimane 0.63; 95% CI, 0.47 to 0.83; P = 0.0005; HR per pembrolizumab ogni 3 settimane 0.69; 95% CI, 0.52 to 0.90; P = 0.0036) rispetto all'ipilimumab (137).

Anche un anticorpo diretto contro il ligando di PD-1 ha dimostrato un'attività interessante nel melanoma avanzato, con risposte obiettive fino al 29% nell'ambito di uno studio clinico di fase I (138).

Recenti studi hanno dimostrato attività ed efficacia della combinazione di anti CTLA-4 e anti PD-1. Un iniziale studio di fase I che ha combinato ipilimumab e nivolumab, ha evidenziato un tasso di risposte obiettive fino al 53% (139). Successivamente, la combinazione di ipilimumab (antiCTLA4) e nivolumab (antiPD1) ha dimostrato in uno studio di fase II randomizzato in prima linea (combinazione vs ipilimumab single agent) un tasso di risposte obiettive pari al 61% nei pazienti con BRAF wild-type e al 52% nei pazienti con mutazione di BRAF. In entrambi le cohorti il tasso di risposte complete è stato del 22%. La mediana del PFS non è stata raggiunta nel gruppo wildtype mentre è stata pari a 8.5 mesi nel gruppo BRAF mutato. L'ipilimumab come agente singolo ha dimostrato un tasso di risposte obiettive più basso, pari al 10-11%.

La tossicità associata al trattamento è stata maggiore nel braccio di combinazione rispetto al braccio single agent, con eventi avversi di grado 3/4 pari al 54% vs 24% rispettivamente. In particolare, nel braccio di combinazione gli eventi avversi di grado 3 o 4 più frequenti sono stati la colite (17%), la diarrea (11%) e l'elevazione delle transaminasi (11%) (140). In uno studio di fase III di prima linea, il trattamento con ipilimumab è stato confrontato con la combinazione nivolumab + ipilimumab e con nivolumab. Il trattamento di combinazione ha dimostrato una mediana di PFS pari a 11.5 mesi vs 2.9 mesi del braccio con ipilimumab (HR=0.42, 95%CI 0.31-0.57). Il braccio con nivolumab ha riportato una mediana di PFS pari a 6.9 mesi. La combinazione si è dimostrata particolarmente efficace (rispetto a ipilimumab e nivolumab single agent) nei melanomi con espressione negativa di PD-L1. Il tasso di risposte obiettive era pari al 57.6% vs 43.7% vs 19% nei bracci di combinazione, nivolumab single agent e ipilimumab single agent, rispettivamente. L'incidenza di eventi avversi G3/4 è stata più elevata nel braccio di combinazione (55.0%) vs braccio nivolumab (16.3%) vs braccio ipilimumab (27.3%) (141).

In data 23 aprile 2015, il nivolumab è stato approvato dall'EMA per il trattamento del melanoma avanzato in prima e successive linee di trattamento indipendentemente dallo status mutazionale. Il pembrolizumab, è stato approvato dall'EMA nelle stesse indicazioni del nivolumab il 22 maggio 2015; nel settembre 2014 era già stato approvato da FDA per il trattamento di pazienti con melanoma avanzato e resistenti al trattamento con ipilimumab (in caso di positività alla mutazione di BRAF devono aver ricevuto anche un trattamento con inibitori di BRAF). Attualmente in Italia il trattamento con farmaci diretti contro PD-1 (nivolumab e ipilimumab) è disponibile solo nell'ambito di programmi di Expanded Access (EAP) dopo trattamento con ipilimumab o in studi clinici.

Non appena questi farmaci verranno approvati e rimborsati in Italia, il loro utilizzo sarà principalmente nella prima linea del melanoma avanzato. Per quanto concerne la combinazione ipilimumab/nivolumab, attualmente non è stata ancora approvata da nessun ente regolatorio; inoltre, sempre al momento, non vi sono dati significativi di superiorità rispetto al nivolumab da solo.

8.2.3 Terapie a bersaglio molecolare

Nel melanoma l'attivazione costitutiva di segnale delle proteinchinasi stimulate dai mitogeni (ERK/MAPK: Mitogen Activated Protein Kinases) è implicata nella regolazione della proliferazione cellulare, invasione e resistenza all'apoptosi. Nel 50% dei melanomi la mutazione attivante è a carico della chinasi BRAF, nel 20 % sono presenti mutazioni di NRAS mutualmente esclusive rispetto a quelle di BRAF.

La mutazione più frequente di BRAF, rilevabile nel 90% dei casi mutati in V600, è la V600E che comporta la sostituzione della valina con acido glutammico nel codone 600. La mutazione V600K, in cui la valina viene sostituita dalla lisina, ha una frequenza del 8% circa mentre altre mutazioni, quali la V600R e la V600D, sono meno frequenti. Le mutazioni dei geni NRAS e BRAF sono state identificate con alta frequenza sia in nevi che in melanomi cutanei. Pertanto esse rappresentano eventi precoci nello sviluppo dei tumori melanocitari. L'inibizione di BRAF mutato mediante l'inibitore specifico vemurafenib ha marcati effetti antitumorali nelle linee di melanoma che presentano la mutazione BRAF V600E e nessun effetto sulle linee non mutate.

L'attività del vemurafenib (inibitore della mutazione V600) è stata confermata in clinica sia nella fase I, in cui è stata stabilita la MTD corrispondente a 960 mg orali due volte/die, sia nella fase II con una percentuale di risposte globali del 53% e una durata mediana di risposta di 6,7 mesi (142,143).

Lo studio di fase III BRIM-3, condotto su 675 pazienti portatori della mutazione BRAFV600E, ha dimostrato una riduzione relativa del 38 % del rischio di morte e del 66% del rischio di progressione di malattia nei pazienti trattati con vemurafenib rispetto ai pazienti trattati con la sola dacarbazina. L'incremento mediano della PFS è stato di 4 mesi (5,3 con vemurafenib vs 1,6 con dacarbazina) e di 3 mesi circa per la OS (13,6 con vemurafenib vs 9,7 con dacarbazina). La tossicità prevalente è stata cutanea, caratterizzata da fotosensibilizzazione (12%), rash (18%), cheratoacantomi (8%), e carcinomi squamocellulari scarsamente invasivi (12%); artralgie e astenia sono state riportate rispettivamente nel 21% e nel 13% dei casi. L'analisi mediante sequenziamento ha rivelato che alcuni pazienti arruolati nello studio avevano mutazioni diverse dalla V600E, ovvero V600K e V600D (70).

Sulla base di tali risultati il vemurafenib è stato approvato nel trattamento del melanoma avanzato con mutazione V600 del gene B-RAF, dall'FDA nell'agosto 2011 e dall'EMA nel febbraio 2012, successivamente è stato approvato dall'AIFA in Italia.

Un altro farmaco inibitore di BRAF che ha dimostrato efficacia in uno studio di fase III su pazienti con melanoma avanzato e presenza di mutazione BRAF è dabrafenib. In uno studio di fase III randomizzato 250 pazienti con melanoma avanzato con mutazione BRAF V600 sono stati randomizzati a ricevere dabrafenib vs dacarbazina. Il trattamento con dabrafenib ha dimostrato un significativo miglioramento della PFS (mediana 5.1 vs 2.7 mesi) (71). Anche per il dabrafenib è riportata tossicità cutanea, astenia e artralgie come per il trattamento con vemurafenib, una tossicità peculiare del trattamento con dabrafenib è la piresia. Il trattamento è stato approvato dal FDA nel maggio 2013 e dall'EMA nell'agosto 2013 per il melanoma avanzato con mutazione V600 del gene B-RAF, in Italia è stato approvato nell'ottobre 2014.

Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) è pertanto raccomandabile la valutazione dello stato di BRAF e, in presenza di mutazione V600, è indicato il trattamento con BRAF inibitore [**Livello di evidenza 1++**].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) è raccomandata la valutazione dello stato di BRAF e, in presenza di mutazione V600, è indicato il trattamento con BRAF inibitore	Positiva forte

Un altro farmaco inibitore di MEK (trametinib) ha dimostrato efficacia in pazienti con mutazione di BRAF e melanoma avanzato in uno studio randomizzato di fase III in prima linea (trametinib vs dacarbazina). Il trattamento con trametinib si è dimostrato superiore in termini di PFS (mediana 4.8 vs 1.5 mesi, HR=, 0.45; CI 0.33- 0.63; P<0.001) e OS (HR=0.54; 95% CI, 0.3 -0.92; P =0.01) (143). La combinazione di MEK inibitore e BRAF inibitore valutata in 2 studi di fase II e in 3 studi di fase III in prima linea, si è dimostrata in grado di ritardare l'insorgenza di resistenza, migliorare l'attività e l'efficacia sia per quanto riguarda la PFS che per la OS. Nello studio randomizzato di fase II la combinazione di dabrafenib e trametinib ha dimostrato una progression free survival molto interessante (mediana 9.4 mesi) e un tasso di risposte obiettive del 71% alle dosi massimali dei due farmaci (145).

Lo studio COMBI-d (fase III dabrafenib + trametinib vs dabrafenib + placebo,) ha dimostrato una superiorità in termini di PFS (9.3 vs 8.8 mesi, HR=0.75 95% CI 0.57-0.99, endpoint primario dello studio) e RR (67% vs 51% p=0.002) per il braccio di combinazione (146). Inoltre, la combinazione ha mostrato una riduzione del rischio di morte del 29% (HR=0.71, 95%CI 0.55-0.92) con una mediana di sopravvivenza nel braccio dabrafenib+trametinib di 25.1 mesi vs 18.7 mesi nel braccio con dabrafenib sinle agent e una OS a 1 anno e 2 anni rispettivamente del 74% e 68% verso il 51% e 42% (147).

Lo studio COMBI-v (dabrafenib+trametinib vs vemurafenib, open label) ha dimostrato una superiorità in termini di OS (sopravvivenza a 1 anno 72% vs 65%, mediana non raggiunta nel braccio di combinazione vs 17.2 mesi, HR=0.69, 95% CI 0.53-0.89), PFS (11.4 vs 7.3 mesi, HR=0.56, 95%CI 0.46-0.69) e RR (64% vs 51% p<0.001) per il braccio di combinazione (148).

Lo studio co-BRIM (vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib+placebo) ha dimostrato superiorità in termini di PFS (mediana 9.9 vs 6.2 mesi, HR=0.51 95%CI 0.39-0.68) e RR (68% vs 45%, p<0.001) per il braccio di combinazione. L'analisi ad intermi della sopravvivenza dimostra una percentuale di sopravvivenza a 9 mesi del 81% vs 73% (HR=0.65) (149).

Sulla scorta dei dati di questi studi di fase III (senza rilevanti bias evidenziati), il trattamento con BRAF+MEK inibitore è superiore in termini di efficacia e attività rispetto al trattamento con BRAF inibitore in single agent [**Livello di evidenza 1++**]. Generalmente il trattamento di combinazione è associato a un minor rischio di sviluppare lesioni squamose iperproliferative (es. carcinomi squamocellulari) e altre tossicità cutanee (incluse ipercheratosi, papillomi cutanee, sindromi mano-piede, alopecia, nonché nuovi melanomi primari).

Attualmente, in Italia il trattamento di combinazione con MEK+BRAF inibitore è possibile nell'ambito dell'estensione di indicazione dei BRAF inibitori secondo Legge 648/96 o in studio clinico.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, si dovrebbe considerare il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore	Positiva forte

Nel caso di melanomi delle mucose, delle estremità (acrali), e delle aree esposte cronicamente al sole (lentiginosi), è stata dimostrata la presenza di mutazioni del gene c-Kit che predispongono alla risposta al trattamento con c-Kit inibitori (imatinib, nilotinib).

Le mutazioni di c-Kit si verificano in circa l'1% dei melanomi osservati in Nord America, Europa e Australia. Le più importanti mutazioni sono quelle a livello dell'esone 11 (L576P), dell'esone 13 (K642E, K642X, V654A), e dell'esone 17 (Y822D, Y823D). Mutazioni attivanti e/o amplificazione del gene c-Kit sono stati trovati nel 39% dei melanomi delle mucose, il 36% dei melanomi acrali, e il 28% dei melanomi che insorgono su cute cronicamente esposta al sole. Anche se in numero limitato, diverse esperienze cliniche evidenziano risposte importanti con l'uso di c-kit inibitori nei melanomi che presentano mutazioni all'esone 9,11, o 13 (81).

Un interessante studio cinese di fase II ha riportato tassi di risposta del 20-30% e il prolungamento della sopravvivenza libera da progressione con il trattamento con imatinib (150). Attualmente sono in corso uno studio di fase II con nilotinib e lo studio randomizzato di fase III di confronto tra nilotinib e DTIC su di un campione di 120 pazienti, con PFS come end-point primario.

Anche se l'ipilimumab e i farmaci BRAF e MEK inibitori hanno significativamente modificato lo scenario terapeutico del melanoma metastatico, vi sono limitazioni che impongono ulteriori studi. I futuri studi clinici cercheranno di migliorare l'efficacia di tali farmaci attraverso il disegno di regimi di combinazione o sequenziali sia con entrambi i farmaci sia associati ad altri chemioterapici, immunoterapici o farmaci a bersaglio molecolare.

In particolare, si valuterà come coniugare i differenti pattern di risposta di questi due approcci: rapida e significativa riduzione del volume tumorale, anche in presenza di importante disease burden (BRAF inibitori); attività minore, lenta ma protratta nel tempo (Ipilimumab). La tossicità epatica limitante emersa dallo studio di fase I sulla combinazione vemurafenib + ipilimumab, evidenzia la necessità di studiare in modo appropriato le possibili sequenze e combinazioni (151).

Anche la rivalutazione di malattia dovrà tener presente la tipologia di risposte osservate con l'ipilimumab, che includono anche la possibilità iniziale di comparsa di nuove lesioni o di aumento del volume tumorale complessivo, suscettibile successivamente di risposta tardiva e duratura.

Ciò ha spinto i ricercatori a formulare dei criteri di risposta specifici per gli agenti immunoterapici (152).

8.2.4 Chemioterapia

Il melanoma in fase metastatica è da sempre associato ad una cattiva prognosi. Differenti agenti chemioterapici hanno dimostrato una attività quando impiegati in monochemioterapia tra cui dacarbazina, fotemustina e temozolomide (153).

Il trattamento medico con dacarbazina in monochemioterapia è stato considerato un trattamento standard ed è impiegato come braccio di controllo in tutti gli studi verso nuovi farmaci o combinazione di chemioterapici (154). Fotemustina e temozolomide sono state confrontate in termini di efficacia e tollerabilità rispetto alla dacarbazina in tre distinti studi di Fase III che hanno dimostrato una non-inferiorità in termini di risposte obiettive (10-20%), tempo alla progressione (2-3 mesi) e sopravvivenza globale (5-8 mesi) (148-150). Sia fotemustina che temozolomide possono essere considerate delle alternative al trattamento con dacarbazina quale prima linea. In uno studio randomizzato di fase III (155) in prima linea per melanoma avanzato

(dacarbazina vs fotemustina), la fotemustina ha dimostrato un'aumento del tasso di risposte obiettive ma non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa in termini di TTP e OS tra i due trattamenti. In un altro studio randomizzato di fase III (156) in prima linea per melanoma avanzato (temozolomide vs dacarbazina) non si è rilevata una differenza statisticamente significativa in termini OS. In un altro studio randomizzato di fase III in prima linea (dacarbazina vs temozolomide) non si è rilevata differenza significativa in termini di outcome di sopravvivenza (157) [**Livello di evidenza 1++**]. Peraltro, entrambi questi agenti sono in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, rivestendo pertanto un ruolo nel trattamento di pazienti con localizzazioni cerebrali.

Gli studi iniziali di chemioterapia in combinazione secondo regimi quali dacarbazina, cisplatino e vinblastina/vindesina (CVD) o dacarbazina, carmustina, cisplatino e tamoxifene (regime Dartmouth) avevano dimostrato una percentuale di risposte superiore alla sola dacarbazina (158,159). Successivi studi clinici di Fase III non hanno dimostrato differenze in termini di sopravvivenza globale dei pazienti, rispetto al trattamento con dacarbazina. In particolare lo studio randomizzato dacarbazina vs regime Dartmouth non ha evidenziato significative differenze in termini di sopravvivenza (160) [**Livello di evidenza 1++**].

Anche l'aggiunta di un trattamento immunoterapico con interferon alfa e IL-2 al regime di polichemioterapia (CVD) non ha comportato un miglioramento in termini di sopravvivenza globale a fronte di una maggiore frequenza di effetti collaterali; ulteriori tentativi atti a ridurre gli effetti imputati alla somministrazione della IL-2 endovenosa sostituita con la somministrazione sottocutanea hanno portato a risultati analoghi (161-164). A sostegno dell'affermazione vi sono diversi studi randomizzati (161-164) [**Livello di evidenza 1+**].

Il trattamento con chemioterapia trova oggi indicazione dopo trattamento con farmaci BRAF inibitori (nella popolazione con mutazione BRAF V600) o con ipilimumab [**Livello di evidenza 4**]. Le opzioni di trattamento prevedono l'utilizzo di dacarbazina, temozolomide o fotemustina e solo in casi selezionati, di regimi polichemioterapici o biochemioterapici (155-157) [**Livello di evidenza 1+**].

8.2.5 Radioterapia sulle metastasi a distanza

Le cellule di melanoma presentano uno spettro di radiosensibilità piuttosto variabile per cui il melanoma non dovrebbe essere considerato una patologia uniformemente radioresistente (165).

In pazienti con secondarismi cerebrali multipli, il trattamento radiante panencefalico a dosi convenzionali (30 Gy in 10 frazioni o 20 Gy in 5 frazioni), è considerato una opzione terapeutica in grado di palliare i sintomi anche se non modifica la sopravvivenza globale dei pazienti (166-168) [**Livello di evidenza 3**].

Le nuove tecniche di radioterapia stereotassica, in pazienti con un numero contenuto di lesioni encefaliche (<3) del diametro inferiore o pari a 3 cm possono essere considerate un'alternativa al trattamento radioterapico standard (169, 170) [**Livello di evidenza 3**].

E' possibile dopo radioterapia pan-encefalica considerare un sovradosaggio con tecnica stereotassica sulle lesioni di maggiori dimensioni allo scopo di aumentare il controllo locale e la palliazione dei sintomi. Recenti studi hanno valutato il ruolo dei BRAF inibitori nel trattamento delle metastasi encefaliche in pazienti con mutazione V600 del melanoma. In uno studio di fase II su 24 pazienti con metastasi encefaliche sintomatiche pretrattate, il vemurafenib ha dimostrato un tasso di risposta obiettiva (partial response) del 16% e una PFS mediana di 3.9 mesi con una OS mediana di 5.3 mesi (171). In un altro studio di fase II su 172 pazienti con metastasi encefaliche da melanoma con mutazione V600, la terapia con dabrafenib ha permesso di ottenere un controllo intracranico di malattia nel 39.2% dei casi (coorte di pazienti con metastasi encefaliche non pretrattate localmente) e nel 30.8% (coorte di pazienti con metastasi encefaliche pretrattate). La PFS mediana nei pazienti con mutazione V600E non pretrattati è stata di 16.1 settimane vs 16.6 settimane nei pazienti pretrattati; in presenza di mutazione V600K le mediane di PFS sono state di 8.1 e 15.9 settimane nelle due cohorti rispettivamente (172) [**Livello di evidenza 2++**].

Il trattamento radiante è consigliato, inoltre, in presenza di lesioni ossee sintomatiche o a rischio di frattura. Il beneficio, tuttavia, deriva da dati estrapolati da studi che comprendono lesioni ossee derivanti da differenti tumori solidi tra cui anche il melanoma. Una dose di 8 Gy in singola frazione appare superiore in termini di controllo del dolore rispetto a dosi più basse (173); la dose di 20 Gy in quattro frazioni non sembra determinare benefici superiori rispetto alla singola dose di 8 Gy (174) [**Livello di evidenza 3**].

La radioterapia palliativa può essere utilizzata a scopo sintomatico con l'intento di migliorare il controllo locale su diverse localizzazioni metastatiche: metastasi ossee soprattutto vertebrali, linfonodali addominali o pelviche che provocano dolori da compressione o stasi linfatica, lesioni cutanee-sottocutanee ulcerate sanguinanti, linfonodali mediastiniche. Potrebbero essere utili schemi di ipofrazioneamento usando un'alta dose per frazione (più di 4 Gy), in considerazione della radioresistenza del melanoma.

8.3 Trattamento delle recidive

Recidiva locale su cicatrice:

1. Diagnosi mediante esame citologico con ago sottile (FNAB);
2. Ristadiazione del paziente mediante esami strumentali adeguati;
3. Il trattamento di elezione è l'exeresi con 2 cm di margine.

Per il paziente, opportunamente ristadiato e dopo l'intervento chirurgico, in assenza di malattia valutabile si valuterà, come prima scelta, la partecipazione a clinical trial oppure l'opzione di trattamento con IFN a basse dosi. Il paziente continua il follow up come stadio III.

Satellitosi e/o metastasi in transit

Se possibile l'exeresi resta il trattamento di scelta.

In lesioni inoperabili sono indicate le terapie locoregionali (elettrochemioterapia, radioterapia, perfusione ipertermica) e/o quella sistemica (clinical trial, vemurafenib, chemioterapia, ipilimumab)

Recidive linfonodali

Se possibile l'exeresi resta il trattamento di scelta. In lesioni inoperabili sono indicate le terapie locoregionali (elettrochemioterapia, radioterapia) e/o quella sistemica (clinical trial, vemurafenib, chemioterapia, ipilimumab).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D*	Per i pazienti che si presentano con un primo episodio singolo di secondarismo in transit o satellitosi si dovrebbe eseguire una resezione chirurgica con margini istologicamente liberi. Nei pazienti in cui viene asportato un secondarismo in transit dovrebbe essere considerata l'opzione della tecnica del linfonodo sentinella essendo elevata la probabilità di presenza di secondarismi linfonodali occulti.	Positiva debole

*Opinione espressa dal panel per l'assenza di studi con adeguato livello di qualità.

9. Melanoma della coroide

9.1 Epidemiologia

Il melanoma è il primo tumore ad insorgenza oculare in ordine di incidenza nell'adulto (70% dei casi) seguito dal retinoblastoma (13% dei casi) più frequente nella popolazione giovanile. Insorge dai melanociti uveali che risiedono nello stroma uveale a sua volta originatosi dalla cresta neurale. Il melanoma oculare differisce da quello cutaneo per i sintomi di insorgenza, il pattern di crescita e la strategia terapeutica (175).

Il melanoma della coroide o uveale presenta una incidenza di circa 0.7 per 100.000 persone-anno tra i soggetti di sesso femminile e di 0.5 tra quelli di sesso maschile con più bassa incidenza tra i soggetti di razza nera ed ispanica; l'incidenza annuale non sembra in incremento negli ultimi anni (176). Generalmente il melanoma dell'uvea presenta un picco di incidenza tra i 55 e i 65 anni mentre è relativamente raro prima dei 20 anni e dopo i 75.

La probabilità di sopravvivenza a 5-10 e 15 anni dall'enucleazione oculare è del 65-52 e 46% rispettivamente (177) con differenze statisticamente poco significative rispetto ai pazienti che non ricevono tale tipo di intervento (ovvero trattati con la sola protonterapia); il picco di mortalità è evidente dopo 2-3 anni dall'enucleazione con la maggioranza dei decessi nei primi 5 anni dalla diagnosi del tumore primitivo. In caso di malattia metastatica generalmente la sopravvivenza mediana è inferiore a 12 mesi (178).

9.2 Diagnosi cito-istologica

La diagnosi cito-istologica di melanoma dell'uvea appare essere di relativa semplice lettura per poter distinguere le lesioni melanocitiche da quelle non-melanocitiche in particolare grazie alla determinazione immunohistochemica di S-100, Melan-A e HMB-45. Questi test non permettono, tuttavia, una distinzione tra melanoma uveale primitivo e secondarismi uveali da melanoma cutaneo.

La caratterizzazione citologica segue la classificazione di Callender (179) che vede sostanzialmente tre categorie: melanoma a cellule fusate (tipo A o B), epitelioidi e forme miste. Tale classificazione appare essere correlata con la prognosi, in cui la presenza di cellule epitelioidi sembra a prognosi peggiore rispetto alle forme miste e a quelle fusate. Anche la determinazione del pattern di invasione della matrice extracellulare sembra correlare con la possibilità di determinare secondarismi a distanza (180).

9.3 Diagnosi clinica

La diagnosi clinica attraverso l'esame oftalmoscopico rimane lo strumento più utile per poter determinare la presenza di lesioni uveali sospette per essere un melanoma. Tale esame è particolarmente sensibile per i melanomi che si presentano posteriormente. In associazione alla visita clinica l'esame complementare fondamentale è l'ecografia oculare che permette di distinguere il melanoma da altre patologie (lesioni metastatiche, emangiomi, ecc) (181). Tale esame permette una stadiazione accurata per quanto riguarda lo spessore e l'invasione delle strutture circostanti come l'infiltrazione della sclera. Altri esami strumentali tra cui TC, RMN ed agobiopsia con ago sottile della lesione devono essere riservati ai casi in cui permangano dubbi dopo l'esame ecografico. Le difficoltà interpretative di alcune lesioni intraoculari impongono che la diagnosi venga posta da centri altamente specializzati dedicati a questo tipo di patologia.

Nei pazienti con diagnosi di melanoma dell'uvea è indispensabile completare la stadiazione clinica con TC total-body ed esami ematochimici completi, con particolare riguardo alla funzionalità epatica essendo il fegato il primo organo generalmente colpito dalla disseminazione metastatica di questo tumore.

9.4 Fattori prognostici

La dimensione del tumore primitivo rimane uno tra i fattori prognostici più importanti. La classificazione maggiormente impiegata è quella proposta dal Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) (182) che presenta una maggiore applicabilità rispetto a quella proposta dall'American Joint committee on Cancer (183). Infatti, essa risulta dall'analisi dei più importanti studi randomizzati per questa patologia.

Tale classificazione suddivide il tumore primitivo in relazione allo spessore e alla larghezza della base d'impianto.

Tipo	Spessore (mm)	Diametro Basale (mm)
Piccolo	1.0-2.5	5
Medio	2.5-10	5-16
Grande	10	16

Altri fattori prognostici validati sono il sottotipo istologico (a cellule fusate vs epitelioidi), il tipo di pattern di invasione della matrice extracellulare, la presenza di tumore che invade il corpo ciliare o la camera anteriore, l'invasione della sclera e la presenza di figure mitotiche.

9.5 Terapia del tumore primitivo

Il trattamento della malattia confinata alla corioide dipende dall'estensione locale della malattia secondo il sistema classificativo proposto dal COMS (184).

Le tecniche maggiormente impiegate riguardano l'enucleazione chirurgica, il trattamento radiante attraverso differenti tecniche e le terapie conservative non chirurgiche e non radianti (fotocoagulazione, termoterapia transpupillare) riservate a casi rari e selezionati.

9.5.1 Trattamento del tumore di piccole dimensioni

Per tumori di piccole dimensioni è possibile adottare una strategia di attenta osservazione attraverso un follow-up ultrasonografico da ripetersi ogni 3 mesi, in particolare nei soggetti asintomatici ed anziani e riservare un trattamento locale qualora si osservasse una rapida crescita tumorale o alla comparsa di segni/sintomi quali l'invasione del nervo ottico o della sclera. In alternativa, può essere adottata una terapia locale come ad esempio la fotocoagulazione o la termoterapia transpupillare o la resezione locale.

9.5.2 Trattamento del tumore di medie dimensioni

Per i tumori di medie dimensioni attualmente viene sempre più proposta la brachiterapia con placche episclerali allo Iodio 125. Tale scelta deriva dall'analisi di uno studio randomizzato (con performance e detection bias per ovvi motivi di trattamenti diversi) che ha confrontato la brachiterapia con Iodio 125 rispetto all'enucleazione. La sopravvivenza a 5 anni si è dimostrata equivalente (82% vs 81% in favore della brachiterapia) così come la percentuale di soggetti che hanno sviluppato malattia metastatica a 5 anni (9% vs 11%). Il 12% dei pazienti trattati con brachiterapia ha dovuto essere sottoposta a successiva enucleazione. Il trattamento conservativo ha permesso di conservare il globo oculare nella maggioranza dei pazienti trattati, oltre a mantenere un'acuità visiva soddisfacente in circa il 50% dei casi (185) [**Livello di evidenza 1+**].

L'uso della terapia protonica con l'impiego di fotoni o elio ha portato a risultati analoghi con percentuali di controllo locale pari al 90-95%, ricadute a distanza in circa il 20% dei soggetti ed il 10-20% dei soggetti trattati con enucleazione di salvataggio (186,187). Questi risultati non sono stati ancora confrontati in uno studio randomizzato di confronto verso la sola enucleazione e le conclusioni derivano da considerazioni retrospettive [**Livello di evidenza 3**].

9.5.3 Trattamento del tumore di grandi dimensioni

Generalmente i tumori di grandi dimensioni si giovano dell'enucleazione come unico intervento dotato di intento curativo. Alcuni studi hanno osservato una fattibilità della brachiterapia con placche episclerali allo Iodio 125 in questi casi, anche se tale approccio dovrebbe essere considerato una seconda scelta (188) [**Livello di evidenza 3**]. Non sembra avere alcun tipo di impatto l'impiego di radioterapia orbitale pre-enucleazione (189). Le nuove tecniche di radioterapia stereotassica e radiochirurgia dovrebbero essere impiegate all'interno di studi clinici controllati.

9.6 Terapia della malattia metastatica

Il melanoma dell'uvea tende a metastatizzare per via emtogenica in primo luogo al fegato e successivamente anche ad altri organi tra cui polmone, tratto gastroenterico, osso, ovaio, rene. Il coinvolgimento linfonodale appare essere estremamente raro e tardivo stante l'assenza di vasi linfatici a livello del globo oculare.

La malattia disseminata presenta una prognosi generalmente severa, sovrapponibile a quella del melanoma cutaneo in fase avanzata.

Il trattamento del melanoma oculare avanzato oggi si avvale delle seguenti opzioni di terapia disponibili:

- Chemioterapia;
- Terapia con ipilimumab (approvato in Italia dall'AIFA anche per il melanoma uveale).

Il trattamento chemioterapico di riferimento è la fotemustina (190,191); i regimi che hanno combinato farmaci chemioterapici quali bleomicina, vincristina, lomustina e dacarbazina (schema BOLD) associati ad IFN alfa non hanno confermato un'attività sinergica a scapito di effetti collaterali rilevanti (192-197).

L'ipilimumab, che ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza nel melanoma cutaneo metastatico, è attualmente in corso di valutazione nel trattamento del melanoma uveale avanzato. Nell'ambito dell'expanded access program italiano (195) sono stati trattati 82 pazienti con melanoma uveale metastatico, dove l'ipilimumab veniva somministrato alla dose registrata di 3 mg/kg. La mediana di sopravvivenza globale osservata è stata di 6 mesi, il disease control rate è stato del 34% e la percentuale di pazienti vivi ad un anno del 31%. Questo dato sul trattamento con ipilimumab dei pazienti affetti da melanoma uveale, andrà confermato da studi più ampi. Attualmente è in corso l'IPI Trial (196), uno studio multicentrico di fase II nel melanoma oculare avanzato. In Italia l'ipilimumab è stato approvato anche per il trattamento del melanoma avanzato oculare.

Per quanto concerne la TargetedTherapy, ci sono studi in corso, che stanno valutando l'efficacia di inibitori multichinasi, come imatinib e sunitinib (198), vista l'elevata espressione di anti-VEGFR e moderata di c-Kit nel melanoma uveale. Uno studio randomizzato di fase II (199) ha comparato selumetinib (MEK inibitore) vs chemioterapia (temozolomide o dacarbazina) in pazienti con melanoma uveale avanzato (la maggior parte con mutazione di gnaq/Gna11). Il trattamento con selumetinib ha dimostrato un'interessante attività con RR=14%, PFS mediana = 15.9 settimane e OS mediana = 11.8 mesi vs 9.1 mesi per la chemioterapia. Essendo il fegato la sede più frequente e spesso unica di metastasi, i trattamenti locoregionali intraepatici sono stati spesso utilizzati nel tentativo di incrementare attività ed efficacia. L'unico studio randomizzato di confronto fra fotemustina sistemica ed intraepatica (191) non ha documentato vantaggi in sopravvivenza, ma il perfezionamento delle tecniche locoregionali, lascia aperto uno spazio per questa modalità terapeutica in questa neoplasia

10. Il Melanoma primitivo delle mucose

L'incidenza del melanoma delle mucose (MMu) è inferiore al 2% dei casi. Si presenta di poco più frequente nel sesso femminile, a causa del più alto tasso di incidenza di melanomi del tratto genitale femminile (200). La distribuzione a carico dei diversi apparati interessa: il tratto testa-collo nel 55.4%, quello ano-rettale nel 23.8%, il genitale femminile nel 18.0% e quello urinario nel 2.9%.

L'incidenza dei MMu è in crescita in rapporto all'età; più del 65% dei pazienti, infatti, ha più di 60 anni (201,202).

Non sono noti ad oggi fattori di rischio, anche se l'esposizione professionale a sostanze come la formaldeide, potrebbe essere indicata come un possibile fattore responsabile del melanoma del seno nasale; oppure il fumo di sigaretta, a causa della più alta prevalenza di lesioni pigmentate nella mucosa orale dei fumatori, potrebbe avere un ruolo nell'eziopatogenesi del melanoma della mucosa orale (202).

10.1 Diagnosi

Nella diagnosi del melanoma mucosale primitivo è di fondamentale importanza escludere dall'inizio la presenza di metastasi, in quanto nella gran parte dei casi è ritardata a causa del insolito sito di esordio.

Innanzitutto in assenza di una storia precedente di melanoma, un esame fisico completo e oftalmologico sono necessari per escludere la presenza di un melanoma primitivo cutaneo o oculare. [**Livello di evidenza 4, panel decision**].

Indagini strumentali di II livello come colonscopia/EGDS, colposcopia, laringoscopia, a seconda del distretto sospetto, possono servire a porre una diagnosi clinico-istopatologica sia in caso di lesioni pigmentate sia in caso di lesioni melanotiche. [**Livello di evidenza 4, panel decision**].

La prognosi di tutti i MMu resta infausta. Pertanto, tutte le lesioni pigmentate delle mucose esplorabili devono essere monitorate ed eventualmente biopsiate o escisse, considerando che circa 1/3 dei MMu dei vari distretti possono svilupparsi da pre-esistenti lesioni melanocitarie (201-203).

Distretto	Sede frequente	Sede rara	Età media (anni)
Respiratorio	Cavità nasali, seno nasale (80%)	Laringe, polmoni	64.3
Gastrointestinale	Canale anale (31.4%), retto (22.2%), orofaringe (32.8%)	Esofago, stomaco, piccolo/grosso intestino, colecisti	59.2
Urogenitale	Vulva (76.7%), vagina (19.8%)	Cervice, uretra, vescica	65.0

10.2 Stadiazione

Non esiste un sistema di stadiazione universale per i melanomi delle mucose. Diversi sistemi sono in uso a seconda della sede. Tuttavia, nella Settima edizione dell' American Committee on Cancer (AJCC) il sistema classico del TNM è stato adottato per i melanomi del distretto Testa-Collo. Sono, quindi, necessari sistemi di stadiazione appropriati per i melanomi mucosali degli altri distretti. Questo consentirà di poter confrontare i risultati dei trattamenti dalle diverse istituzioni, nell'ordine di definire le migliori opzioni terapeutiche (203).

10.3 Terapia della malattia locoregionale

Il trattamento chirurgico rappresenta la principale opzione terapeutica. L'escissione ampia e linfadenectomia in caso di metastasi linfonodali locoregionali è il trattamento di scelta nella malattia loco regionale (202). La radioterapia postoperatoria può migliorare il controllo locale in particolari distretti come il testa-collo e tratto ano-rettale, ma non migliora la sopravvivenza (204) [**Livello di evidenza 3**]. Per quanto concerne la terapia medica (immunoterapia/chemioterapia) adiuvante, non ci sono ad oggi dati che dimostrano l'efficacia in maniera inequivocabile. Un'esperienza recente di fase II randomizzata a tre bracci (205), ha evidenziato un beneficio del trattamento chemioterapico rispetto all'interferone ad alte dosi ed al solo controllo. Tale approccio di chemioterapia adiuvante, se confermato in studi di fase III, rappresenterà una valida possibilità di un trattamento adiuvante per il melanoma delle mucose.

10.4 Terapia della malattia metastatica

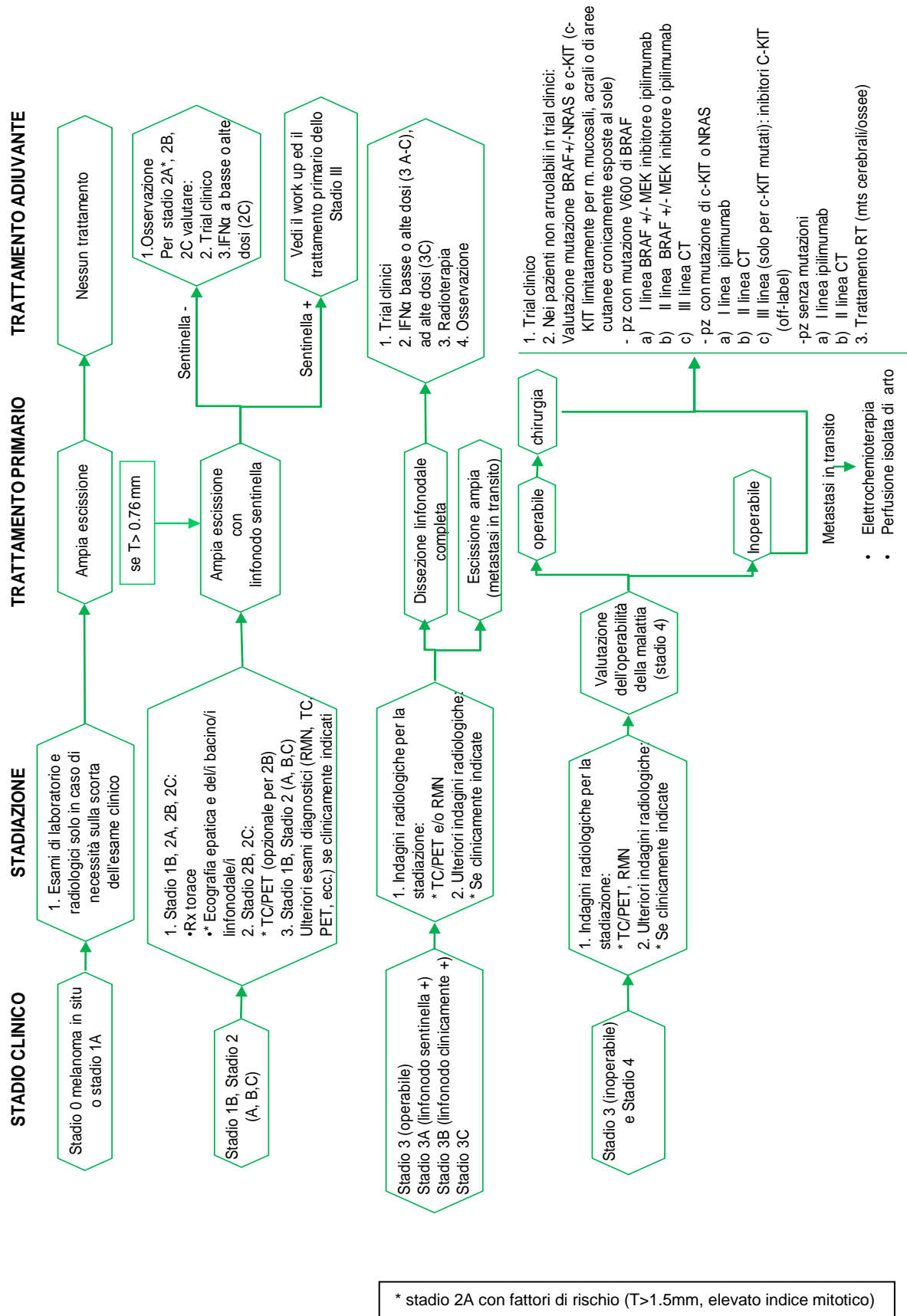
Il trattamento del MMu metastatico segue come quello del melanoma cutaneo con qualche differenza per quanto concerne il trattamento con gli agenti a bersaglio molecolare, in quanto nei melanomi delle mucose lo spettro delle mutazioni genetiche è differente dai melanomi cutanei. Infatti la frequenza delle mutazioni del gene BRAF nei MMu è inferiore rispetto a quello dei melanomi cutanei, mentre prevarrebbe quella del gene c-Kit (39%). Inoltre, non sono state riscontrate differenze a seconda dei diversi distretti anatomici.

Tuttavia, considerando la rarità nell'osservazione delle mutazioni del gene cKit nella popolazione europea, è indicata una prima valutazione dello status mutazionale dei geni BRAF e NRAS, prima della determinazione delle mutazioni in cKit [**Livello di evidenza 4**]. Attualmente, sono in fase sperimentale diversi inibitori di c-Kit mutato nel trattamento della malattia metastatica (206).

Anche nel melanoma delle mucose avanzato il trattamento con ipilimumab ha dimostrato una certa efficacia, con PFS mediana di 4.3 mesi e OS mediana di 6.4 mesi. Questi dati derivano dall'analisi del sottogruppo di melanomi mucosali trattati nell'ambito del programma di EAP italiano (71 pazienti pari all'8% dell'intera coorte) (207) [**livello di evidenza 2+**].

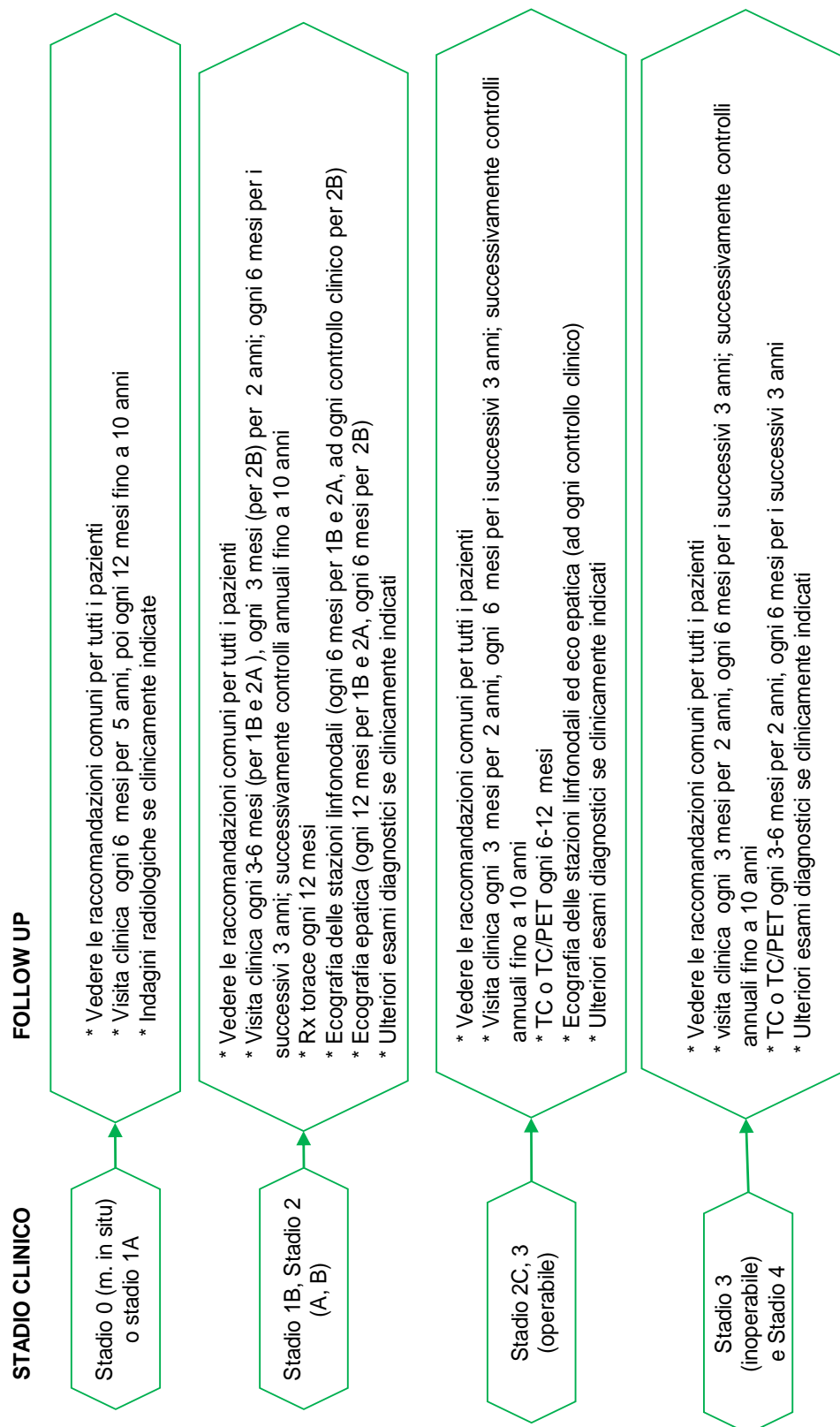
11. Figure

FIGURA 1



* stadio 2A con fattori di rischio (T>1.5mm, elevato indice mitotico)

FIGURA 2



RACCOMANDAZIONI DI FOLLOW-UP PER TUTTI I PAZIENTI:

- Anamnesi del melanoma primitivo, della storia familiare ed altri fattori di rischio
- Educare il paziente all'autoesame mensile
- Visita dermatologica annuale (anche oltre 10 anni) o semestrale
- Indagini radiologiche se clinicamente indicate

12. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO 1: Nei pazienti affetti da melanoma stadio II-III è raccomandabile l'impiego di INF- α a basse dosi (3MUI TIW sottocute per due anni) in terapia adiuvante?						
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da melanoma stadi II-III l'interferone a basse dosi (3mUI tiw sottocute per 2 anni) può essere utilizzato come trattamento adiuvante						
Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Le metanalisi mostrano un beneficio sia in termini di Disease-free survival (DFS) sia di overall survival (OS) anche per i dosaggi bassi di interferone. Pertanto, il trattamento adiuvante con interferone a basse dosi può essere offerto ai pazienti con melanoma stadio II-III. Tuttavia negli studi che impiegano dosi basse di interferone, non è possibile stabilire con certezza l'entità del vantaggio. L'incidenza degli effetti collaterali a fronte dei controversi risultati ottenuti, deve essere presa in considerazione e discussa con il paziente nell'offerta di tale trattamento. Per tale motivo, l'arruolamento dei pazienti in uno studio clinico è da ritenersi l'opzione di prima scelta nel trattamento adiuvante dei pazienti affetti da melanoma stadio II-III...						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
1	10	4	1	5	8	3
Implicazioni per le ricerche future: Risulta necessaria la ricerca e studio di eventuali biomarcatori predittivi di risposta al trattamento per l'identificazione dei pazienti responsivi.						
Qualità delle Evidenze La qualità globale delle evidenze è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi: i risultati di DFS potrebbero essere affetti da bias di performance e di valutazione dovuti alla mancanza di mascheramento dell'outcome assessor. Inoltre i risultati degli outcome di danno considerati presentano imprecisione nella stima dell'effetto del trattamento dovuta al basso numero di eventi.						
Qualità globale delle evidenze: MODERATA						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO 2: Nei pazienti affetti da melanoma stadio II-III è raccomandabile l'impiego di INF- α ad alte dosi (20MUI/m² e.v. per 5 gg/settimana per 4 settimane + 10MUI/m² sottocute TIW per 11 mesi) in terapia adiuvante?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da melanoma stadi IIC-III l'interferone ad alte dosi (20MUI/M2 e.v. per 5 gg/settimana per 4 settimane + 10MUI/M2 sottocute tiw per 11 mesi) può essere utilizzato come trattamento adiuvante.

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Le metanalisi mostrano un beneficio sia in termini di disease-free survival (DFS) sia di overall survival (OS) anche per i dosaggi alti di interferone. Pertanto, il trattamento adiuvante con interferone ad alte dosi può essere offerto ai pazienti con melanoma stadio IIC-III (pazienti ad alto rischio). Tuttavia gli studi condotti non possono confermare in senso lato l'utilità di tale terapia. Infatti, a fronte di un beneficio in termini di PFS, esiste la presenza di effetti collaterali rilevanti. Inoltre, non sono stati confermati i vantaggi in OS. L'incidenza degli effetti collaterali a fronte dei controversi risultati ottenuti, deve essere presa in considerazione e discussa con il paziente nell'offerta di tale trattamento. Per tale motivo, l'arruolamento dei pazienti in uno studio clinico è da ritenersi l'opzione di prima scelta nel trattamento adiuvante dei pazienti affetti da melanoma stadio II-III.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
3	7	4	2	4	7	5

Implicazioni per le ricerche future:

Risulta fondamentale la ricerca e studio di eventuali biomarcatori predittivi di risposta al trattamento per l'identificazione dei pazienti responsivi.

Qualità delle Evidenze

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi: i risultati di DFS potrebbero essere affetti da bias di performance e di valutazione dovuti alla mancanza di mascheramento dell'outcome assessor.

Inoltre i risultati degli outcome di danno considerati presentano imprecisione nella stima dell'effetto del trattamento dovuta al basso numero di eventi.

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

13. Bibliografia

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLoBoCaN 2008, Cancer incidence and mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [internet]. Lyon, France: international agency for Research on Cancer; 2010. available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. I numeri del Cancro in Italia. Rapporto AIOM-AIRTUM 2013. . www-AIRTUM.it
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer Statistics 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64 (1):9-29
4. Kefford RF, Newton Bishop JA, Bergman W, et al. Counseling and DANN testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: a consensus statement of the Melanoma Genetics Consortium. *J Clin Oncol* 1999; 17:3245-3251.
5. Della Torre G, Pasini B, Frigerio S, et al. CDKN2A and CDK4 mutation analysis in Italian melanoma-prone families: functional characterisation of a novel CDKN2A germ line mutation. *Br J Cancer* 2001; 85:836-844
6. Gabree M, Patel D, Rogers L. Clinical applications of melanoma genetics. *Curr Treat Options Oncol*. 2014; 15(2): 336-50.
7. Genetic Counselling and Testing for Hereditary Melanoma (GENOMEL) Consortium; http://www.genomel.org/genetic_counselling/ (2015)
8. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatologic Surgery* 2006;32:481-492.
9. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(1):45-60.
10. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 2001; 12:69-82.
11. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol*. 2011; 29(3):257- 263.
12. Autier P, Boniol M, Doré JF. Is sunscreen use for melanoma prevention valid for all sun exposure circumstances. *J Clin Oncol*. 2011 May 10;29(14):e425-6
13. Goldenhersh MA, Koslowsky M. Increased melanoma after regular sunscreen use? *Clin Oncol*. 2011 Jun 20;29(18):e557-8
14. Boniol M, Autier P , Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbeds use:systematic review and metanalysis. *BMJ* 2012 Jul;345:e4757.
15. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007 Mar 1; 120(5):1116-22
16. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Anderson KE, Warshaw EM. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 Jun; 19(6):1557-68
17. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009 Aug; 10(8):751-2
18. Melhman MA.. Causal relationship from exposure to chemicals in oil refining and chemical industries and malignant melanoma. *Ann NY Acad Sci* 2006 Sep; 1076:822-8
19. Sorahan T. Mortality of UK oil refinery and petroleum distribution workers, 1951- 2003. *Occup Med (Lond)* 2007 May; 57(3):177-85. 18.
20. Villano CM, Murphy KA, Akintobi A, White LA. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p- dioxin (TCDD) induces matrix metalloproteinase (MMP) expression and invasion in A2058 melanoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006 Feb 1; 210(3):212-24.19.
21. Comba P, Ricci P, Iavarone I, Pirastu R, Buzzoni C, Fusco M, Ferretti S, Fazzo L, Pasetto R, Zona A, Crocetti E; ISS-AIRTUM Working Group for the study of cancer incidence in contaminated sites. Cancer incidence in Italian contaminated sites. *Ann Ist Super Sanita*. 2014;50(2):186-91.
22. Loftfield E, Freedman ND, Graubard BI, Hollenbeck AR, Shebl FM, Mayne ST, Sinha R. Coffee drinking and cutaneous melanoma risk in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Jan 20;107(2)
23. Wu S, Han J, Feskanich D et al. Citrus Consumption and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma . *J Clin Oncol*. 2015 Jun 29 . Epub ahead of print.
24. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(1):28-44
25. Vourc'h-Jourdain M1, Martin L, Barbarot S. Large congenital melanocytic nevi: therapeutic management and melanoma risk: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Mar;68(3):493-8.e1-14.

26. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005 Sep;41(14):2040-59.
27. Youlten DR, Youl PH, Soyer HP, Aitken JF, Baade PD. Distribution of Subsequent Primary Invasive Melanomas Following a First Primary Invasive or In Situ Melanoma in Queensland, Australia, 1982-2010. *JAMA Dermatol*. 2014 Mar 19.
28. Healsmith MF, Bourke JF, Osborne JE, et al. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1994;130:48-50.
29. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma; revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004;292:2771-6.
30. Duff CG, Melsom D, Rigby HS, et al. A 6 year prospective analysis of the diagnosis of malignant melanoma in pigmented-lesion clinic: even the experts miss malignant melanoma, but not often. *Br J Plas Surg* 2001;54:317-321.
31. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, et al. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of the diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001;137:1343-1350.
32. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2008 Sep; 159(3):669-76.
33. Pizzichetta MA, Stanganelli I, Bono R, Soyer HP, Magi S, Canzonieri V, Lanzanova G, Annessi G, Massone C, Cerroni L, Talamini R; Italian Melanoma Intergroup (IMI). Dermoscopic features of difficult melanoma. *Dermatol Surg*. 2007 Jan;33(1):91-9
34. Stanganelli I, Ascierto P, Bono R, De Giorgi V, Pimpinelli N, Chiarion-Sileni V, Palmieri G, Pizzichetta MA, Testori A Diagnostic services for melanoma in Italy *Dermatology*. 2013;226 Suppl 1:3-6.
35. Salerni G, Terán T, Puig S, Malvehy J, Zalaudek I, Argenziano G, Kittler H.. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Nov 26.
36. Guitera P, Menzies SW, Longo C, Cesinaro AM, Scolyer RA, Pellacani G. In vivo confocal microscopy for diagnosis of melanoma and basal cell carcinoma using a two-step method: analysis of 710 consecutive clinically equivocal cases. *J Invest Dermatol*. 2012 Oct;132(10):2386-9.
37. Guitera P, Pellacani G, Crotty KA, Scolyer RA, Li LX, Bassoli S, Vinceti M, Rabinovitz H, Longo C, Menzies SW. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the diagnostic accuracy of lentigo maligna and equivocal pigmented and nonpigmented macules of the face. *J Invest Dermatol*. 2010 Aug;130(8):2080-91.
38. Calonje E. ACP best practice n° 162. The histological reporting of melanoma. *Association Clinical Pathologists. J Clin Pathol* 2000;53:587-590.
39. Lees VC, Briggs JC. Effect of initial biopsy procedure on prognosis in stage I invasive cutaneous malignant melanoma: review of 1086 patients. *Br J Surg* 1991;78:1108-1110.
40. Bong JL, Herd RM, Hunter JA. Incisional biopsy and melanoma prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:690-694.
41. Scolyer RA, Long GV, Thompson JF. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Mol Oncol*. 2011 Apr;5(2):124-36.
42. Callender GG, Egger ME, Burton AL, Scoggins CR, Ross MI, Stromberg AJ, Hagendoorn L, Martin RC 2nd, McMasters KM. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. *Am J Surg*. 2011 Dec;202(6):659-64;
43. Clark WH, Elder DE, Guery D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1893-1904.
44. Guerry D, Synnsted M, Elder DE, et al. Lessons from tumor progression : the invasive radial growth phase of melanoma is common, incapable of metastasis, and indolent. *J Invest Dermatol* 1993;100:342S-5S.
45. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis in the cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-908.
46. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-6206.
47. Gimotty PA, Elder DE, Douglas L, et al. Identification of High-Risk Patients Among Those Diagnosed With Thin Cutaneous Melanomas. *J Clin Oncol* 2007;20:1129-1134.
48. Buttner P, Garbe C, Bertz J, et al. Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. *Cancer* 1995;75:2499-2506.
49. In 't Hout FE1, Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ, Thompson JF, Scolyer RA. Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 2012 Jun;255(6):1165-70.

50. Haanen JB, Baars A, Gomez R, et al. Melanoma-specific tumor-infiltrating lymphocytes but not circulating melanoma-specific T cells may predict survival in resected advanced-stage melanoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 2006;55:451-458.
51. Cochran AJ, Elashoff D, Morton DL, et al. Individualized prognosis for melanoma patients. *Human Pathol* 2000;31:327-331.
52. Azimi F, Scolyer RA, Rumcheva P, Moncrieff M, Murali R, McCarthy SW, Saw RP, Thompson JF. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2678-83.
53. Rao UN, Lee SJ, Luo W, Mihm MC Jr, Kirkwood JM. Presence of tumor-infiltrating lymphocytes and a dominant nodule within primary melanoma are prognostic factors for relapse-free survival of patients with thick (t4) primary melanoma: pathologic analysis of the e1690 and e1694 intergroup trials. *Am J Clin Pathol*. 2010 Apr;133(4):646-53.
54. Han D, Zager JS, Shyr Y, Chen H, Berry LD, Iyengar S, Djulbegovic M, Weber JL, Marzban SS, Sondak VK, Messina JL, Vetto JT, White RL, Pockaj B, Mozzillo N, Charney KJ, Avisar E, Krouse R, Kashani-Sabet M, Leong SP. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 10;31(35):4387-93
55. Tejera-Vaquero A¹, Nagore E, Herrera-Acosta E, Martorell-Calatayud A, Martín-Cuevas P, Traves V, Herrera-Ceballos E. Prediction of sentinel lymph node positivity by growth rate of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol*. 2012 May;148(5):577-84.
56. Mandalà M, Imberti GL, Piazzalunga D, Belfiglio M, Labianca R, Barberis M, Marchesi L, Poletti P, Bonomi L, Novellino L, Di Biagio K, Milesi A, Guerra U, Tondini C. Clinical and histopathological risk factors to predict sentinel lymph node positivity, disease-free and overall survival in clinical stages I-II AJCC skin melanoma: outcome analysis from a single-institution prospectively collected database. *Eur J Cancer*. 2009 Sep;45(14):2537-45
57. Ribero S, Osella-Abate S, Sanlorenzo M, Savoia P, Austra C, Cavaliere G, Tomasini C, Senetta R, Macripò G, Bernengo MG, Quaglino P. Favourable prognostic role of regression of primary melanoma in AJCC stage I-II patients. *Br J Dermatol*. 2013 Dec;169(6):1240-5
58. Testori A, De Salvo GL, Montesco MC, Trifirò G, Mocellin S, Landi G, Macripò G, Carcoforo P, Ricotti G, Giudice G, Picciotto F, Donner D, Di Filippo F, Soteldo J, Casara D, Schiavon M, Vecchiato A, Pasquali S, Baldini F, Mazzarol G, Rossi CR; Italian Melanoma Intergroup. Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (SOLISM-IMI). *Ann Surg Oncol*. 2009 Jul;16(7):2018-27
59. David P. Frishberg, Charles Balch, Bonnie L. Balzer, A. Neil Crowson, Mikund Didolkar, Jennifer M. McNiff, Roger R. Perry, Victor G. Prieto, Priya Rao, M. Timothy Smith, Bruce Robert Smoller, and Mark R. Wick. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Melanoma of the Skin. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: October 2009, Vol. 133, No. 10, pp. 1560-1567.
60. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, Hughes TM, Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1239-46
61. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS Med* 2008; 5: e120.
62. Bauer J, Buttner P, et al. BRAF mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, anatomic site of the primary tumor and the degree of solar elastosis at the primary tumor site. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24: 345-51
63. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, Kefford RF, Scolyer RA, Long GV. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2012 Jun 15;18(12):3242-9.
64. Broekaert SM, Roy R, Okamoto I, et al. Genetic and morphologic features for melanoma classification. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010; 23: 763-770.
65. Colombino M, Capone M, Lissia A, Cossu A, Rubino C, De Giorgi V, Massi D, Fonsatti E, Staibano S, Nappi O, Pagani E, Casula M, Manca A, Sini M, Franco R, Botti G, Caracò C, Mozzillo N, Ascierto PA, Palmieri G. BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2522-9.
66. Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C, Agarwala SS, van Herpen CM, Queirolo P, Blank CU, Hauschild A, Beck JT, St-Pierre A, Niazi F, Wandel S, Peters M, Zube A, Dummer R. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study *Lancet Oncol*. 2013 Mar;14(3):249-56.

67. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Brocker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353:2135-2147.
68. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:4340-4346.
69. Yancovitz M, Litterman A, Yoon J et al. Intra- and inter-tumor heterogeneity of BRAF(V600E) mutations in primary and metastatic melanoma. *PLoS One*. 2012;7(1):e29336
70. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, et al: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011, 364:2507-2516.
71. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martín-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jul 28;380(9839):358-65
72. Gonzalez D, Fearfield L, Nathan P, Tanière P, Wallace A, Brown E, Harwood C, Marsden J, Whittaker S. BRAF mutation testing algorithm for vemurafenib treatment in melanoma: recommendations from an expert panel. *Br J Dermatol*. 2013 Apr;168(4):700-7
73. Feller JK, Yang S, Mahalingam M. Immunohistochemistry with a mutation-specific monoclonal antibody as a screening tool for the BRAFV600E mutational status in primary cutaneous malignant melanoma. *Mod Pathol*. 2013 Mar;26(3):414-20.
74. Long GV, Wilmott JS, Capper D, Preusser M, Zhang YE, Thompson JF, Kefford RF, von Deimling A, Scolyer RA. Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for the detection of V600E BRAF mutation in melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2013 Jan;37(1):61-5.
75. Wilmott JS, Menzies AM, Haydu LE, Capper D, Preusser M, Zhang YE, Thompson JF, Kefford RF, von Deimling A, Scolyer RA, Long GV. BRAF(V600E) protein expression and outcome from BRAF inhibitor treatment in BRAF(V600E) metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2013 Mar 5;108(4):924-31.
76. Woodman SE, Lazar AJ, Aldape KD, Davies MA. New strategies in melanoma: molecular testing in advanced disease. *Clin Cancer Res*. 2012 Mar 1;18(5):1195-200.
77. Handolias D, Salemi R, Murray W, Tan A, Liu W, Viros A, Dobrovic A, Kelly J, McArthur GA. Mutations in KIT occur at low frequency in melanomas arising from anatomical sites associated with chronic and intermittent sun exposure. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010 Apr;23(2):210-5.
78. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 10;24(26):4340-6.
79. Lyle M, Long GV. Diagnosis and treatment of KIT-mutant metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 10;31(26):3176-81.
80. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, Friedlander P, Gonzalez R, Weber JS, Gajewski TF, O'Day SJ, Kim KB, Lawrence D, Flaherty KT, Luke JJ, Collichio FA, Ernstoff MS, Heinrich MC, Beadling C, Zukotynski KA, Yap JT, Van den Abbeele AD, Demetri GD, Fisher DE. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 10;31(26):3182-90.
81. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, Panageas KS, Busam KJ, Chmielowski B, Lutzky J, Pavlick AC, Fusco A, Cane L, Takebe N, Vemula S, Bouvier N, Bastian BC, Schwartz GK. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011 Jun 8;305(22):2327-34.
82. Dai B, Cai X, Kong YY, Yang F, Shen XX, Wang LW, Kong JC. Analysis of KIT expression and gene mutation in human acral melanoma: with a comparison between primary tumors and corresponding metastases/recurrences. *Hum Pathol*. 2013 Mar 22. pii: S0046-8177(13)00027-0.
83. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1 cm margin): a safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;126:438-441.
84. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 melanoma. *N Engl J Med* 1988;318:1159-1162.
85. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2-melanoma surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993;218:262-269.
86. Cohn-Cedamark G, Rutquist LE, Andersson R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish melanoma study group on 2 cm versus 5 cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Am Cancer Soc* 2000;89:1495-1501.
87. Ringborg U, Andersson R, Eldh J, et al. Resection margins of 2 versus 5 melanoma for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0 mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. *Cancer* 1996;77:1809-1814.

88. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004;350:757-766
89. Johnson TM, Headington JT, Baker SR, et al. Usefulness of the staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the square procedure. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:758-764.
90. Zitelli JA, Brown C, Hanusa BH. Mohs micrographic surgery for treatment of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:236-245.
91. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al; Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 13;370(7):599-609.
92. Stankard C, Cruse CW, Cox C, et al. The concept of lymphnode dissections in patients with malignant melanoma. *Ann Plast Surg* 1992;28:33-38.
93. Balch CM. Surgical management of melanoma: results of prospective randomized trials. *Ann Surg Oncol* 1998;5:301-309.
94. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Stage I melanoma of the limbs. Immediate versus delayed node dissection. *Tumori* 1980;66:373-396.
95. McCarthy WH, Shaw HM, Cascinelli N, et al. Elective lymphnode dissection for melanoma: two perspectives. *World J Surg* 1992;16:203-213.
96. Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg*. 1999 Oct;230(4):453-63; discussion 463-5.
97. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, Sangalli C, Rotmensz N, Pedrolì G, Viale G, Veronesi P, Galimberti V, Goldhirsch A, Veronesi U, Paganelli G. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jan;37(1):78-83
98. Andtbacka RH, Donaldson MR, Bowles TL, Bowen GM, Grossmann K, Khong H, Grossman D, Anker C, Florell SR, Bowen A, Duffy KL, Leachman SA, Noyes RD. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. *Ann Surg Oncol*. 2013 Feb;20(2):689-96
99. Mozzillo N, Pennacchioli E, Gandini S, et al. *Ann Surg Oncol*. 2013 Aug;20(8):2780-6
100. Guggenheim M, Dummer R, Jung FJ et al. The influence of sentinel lymph node tumour burden on additional lymph node involvement and disease-free survival in cutaneous melanoma--a retrospective analysis of 392 cases. *Br J Cancer*. 2008 Jun 17;98(12):1922-8
101. Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R, et al. Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two-step prognostic indicators of survival. *J Clin Oncol* 2006;24:4464-4471.
102. Lee JH, Essner R, Torisu-Itakura H, et al. Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymphnodes after tumor-positive sentinel lymphnode dissection for melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3677-3684.
103. Cook MG, Green MA, Anderson B, Eggermont AM, Ruiter DJ, Spatz A, et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 2003;200(3):314-9
104. van Akkooi AC, Spatz A, Eggermont AM, Mihm M, Cook MG. Expert opinion in melanoma: the sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden. *Eur J Cancer*. 2009 Nov;45(16):2736-42.
105. Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymphnodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004 Mar;11(3 Suppl):162S-8S.
106. Riker AI, Kirksey L, Thompson L, Morris A, Cruse CW. Current surgical management of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006 Nov;6(11):1569-83.
107. Rossi CR, Mozzillo N, Maurichi A et al, Number of Excised Lymph Nodes as a Quality Assurance Measure for Lymphadenectomy in Melanoma. *JAMA Surg*. 2014 May 7
108. Rossi CR, Mozzillo N, Maurichi A, et al. The number of excised lymph nodes is associated with survival of melanoma patients with lymph node metastasis. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):240-6.
109. Moreau S, Saiag P, Aegerter P, et al. Prognostic value of BRAF(V⁶⁰⁰) mutations in melanoma patients after resection of metastatic lymph nodes. *Ann Surg Oncol*. 2012 Dec;19(13):4314-21
110. National Institutes of Health. After treatment of early melanoma, should patients and family members be followed? Why and how? NIH Consensus Statement 1992;10:1-26.
111. Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, et al. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:399-405.
112. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suci S. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer treatment reviews* 2003;29:241-52.
113. Wheatley K, Ives N, Eggermont A, Kirkwood J, Cascinelli N, Markovic SN, et al. Interferon- α as adjuvant therapy for melanoma: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2007;25: Abstract 8526.

114. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR and Nitti D. Interferon Alpha Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*(2010)102(7):493-501.
115. Paolo A Ascierto¹ and John M Kirkwood. Adjuvant therapy of melanoma with interferon: lessons of the past decade *Journal of Translational Medicine* 2008, 6:62
116. Jean Jacques Grob, Brigitte Dreno, Pauline de la Salmoniere, Michele Delaunay, Didier Cupissol¹ Bernard Guillot, Pierre Souteyrand, Bruno Sassolas, Jean-Pierre Cesarini, Sylvie Lionnet, Catherine Lok, Claude Chastang, Jean Jacques Bonerandi. Randomised trial of interferon α -2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *Lancet*. 1998 Jun 27;351(9120):1905-10
117. Eggermont AM, Charion-Sileni V, Grobb JJ et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 May;16(5):522-30
118. press release <http://www.gsk.com/media/press-releases/2013/the-investigational-mage-a3-antigen-specific-cancer-immunotherap.html>
119. Burmeister BH¹, Henderson MA, Ainslie J et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jun;13(6):589-97)
120. Turner RM, Bell KJ, Morton RL, Hayen A, Francken AB, Howard K, Armstrong B, Thompson JF, Irwig L. Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 10;29(35):4641-6
121. Rhodes AR. Public education and cancer of the skin. What do people need to know about melanoma and nonmelanoma skin cancer? *Cancer* 1995;75:613-636.
122. National Institute of Health. After treatment of early melanoma, should patients and family members be followed? Why and how? NIH Consensus Statement 1992;10:1-26.
123. L. Dal Maso, S. Guzzinati, C. Buzzon et al. Long-term survival, prevalence, and cure of cancer: A population-based estimation for 818,902 Italian patients and 26 cancer types. *Ann Oncol*. 2014 Nov;25(11):2251-60
124. Crowley NJ, Seigler HF. Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients. *Ann Surg* 1990;212:173-177
125. Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of prognostic factors. *Cancer* 1997;79:2345-2353.
126. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, et al. Prognostic factors in metastatic melanoma a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000;18:3782-3793.
127. Ollila DW. Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *Lancet Oncol* 2006;7:919-924.
128. Yao KA, Hsueh EC, Essner R, et al. Is sentinel lymphnode mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Ann Surg* 2003;238:743-747.
129. Lens MB, Dawes M. Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet Oncol* 2003;4:359-364.
130. Campana LG, Testori A, Mozzillo N, Rossi CR. Treatment of metastatic melanoma with electrochemotherapy *J Surg Oncol*. 2014
131. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, et al. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J*. 2000;6(suppl 1):S11-S14
132. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *NEJM* 2010 Jun 14. Epub ahead of print
133. O'Day SJ, Hamid O, Urba WJ. Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4): a novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies. *Cancer* 2007; 110:2614-2627.
134. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab *plus* Dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *NEJM* 2011.364 (26):2517-26
135. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalcioiu C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):320-30
136. Reinhard Dummer, Adil Daud, Igor Puzanov et al. A randomized controlled comparison of pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *Journal of Translational Medicine* 2015, 13(Suppl 1):O5
137. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Apr 19

138. Brahmer JR¹, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthi S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2455-65138.
139. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):122-33
140. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2006-17
141. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 May 31. [Epub ahead of print]
142. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, O'Dwyer PJ, Lee RJ, Grippo JF, Nolop K, Chapman PB: Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010, 363:809-819.
143. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, McArthur GA, Hutson TE, Moschos SJ, Flaherty KT, et al: Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012, 366:707-714.
144. Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012 Jul 12;367(2):107-14.
145. Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2012 Nov;367(18):1694-703
146. Long GV¹, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, Chiarion Sileni V, Lebbe C, Mandalà M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JB, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Kovalenko N, Mohr P, Probachai V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, DeMarini DJ, Irani JG, Casey M, Ouellet D, Martin AM, Le N, Patel K, Flaherty K. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1877-88146 .
147. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 May 29. pii: S0140-6736(15)60898-4
148. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):30-9
149. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Sovak MA, Chang I, Choong N, Hack SP, McArthur GA, Ribas A. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1867-76
150. Kim KB, Eton O, Davis DW, Frazier ML, McConkey DJ, Diwan AH, Papadopoulos NE, Bedikian AY, Camacho LH, Ross MI, Cormier JN, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Billings LA, Ng CS, Charnsangavej C, Bar-Eli M, Johnson MM, Murgo AJ, Prieto VG. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2008 Sep 2;99(5):734-40.
151. Ribas A, Hodi FS, Callahan M, Konto C, Wolchok J. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1365-6.
152. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 1;15(23):7412-20.
153. Bajetta E, Del Vecchio M, Bernard-Marty C, et al. Metastatic melanoma: chemotherapy. *Semin Oncol* 2002;29:427-445.
154. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.
155. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118-1125.
156. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-166.
157. Patel PM, Suci S, Mortier L et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer*. 2011 Jul;47(10):1476-83
158. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 1989;64:2024-2029.

159. Mc Clay EF, Mastrangelo MJ, Bellet RE, et al. Combination chemotherapy and hormonal therapy in the treatment of malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987;71:465-469.
160. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745-2751.
161. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemiotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a Phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2045-2052.
162. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:1600-1607.
163. Kielholz U, Punt CJ, Gore M, et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon alfa 2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23:6747-6755.
164. Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2006;17:571-577
165. Stevens G, McKay MJ. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2006;7:575-583.
166. Gupta G, Robertson AG, MacKie RM. Cerebral metastases of cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 1997;76:256-259.
167. Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer Treat Rev* 2004;30:515-520.
168. Tarhini AA, Argawala SS. Management of brain metastases in patients with melanoma. *Curr Opin Oncol* 2004;16:161-166.
169. Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7:479-489.
170. McWilliams RR, Rao RD, Brown PD, et al. Treatment options for brain metastases from melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005;5:809-820.
171. Dummer R, Goldinger SM, Turttschi CP et al, Vemurafenib in patients with BRAF(V600) Dummer R, Goldinger SM, Turttschi CP et al, mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer*. 2014 Feb;50(3):611-21
172. Long GV, Trefzer U, Davies MA Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Nov;13(11):1087-95
173. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. A randomized trial of three-single dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1998;42:161-167.
174. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, et al. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998;47:233-240.
175. Albert DM, Ryan LM, Borden EC. Metastatic ocular and cutaneous melanoma: a comparison of patient characteristics and prognosis. *Arch Ophthalmol* 1996;114:107-108.
176. Inskip PD, Devesi SS, Fraumeni JF. Trends in the incidence of ocular melanoma in the United States, 1974-1998. *Cancer Causes Control* 2003;14:251-257.
177. McCurdy J, Gamel JW, McLean I. A simple, efficient and reproducible method for estimating the malignant potential of uveal melanoma from routine H and E slides. *Pathol Res Pract* 1991;187:1025-1027.
178. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, et al. A review of mortality from choroidal melanoma . A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation , 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol* 1992;110:245-250.
179. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology . *Am J Ophthalmol* 1983;96:502-509.
180. Folberg R, Rummelt V, Parys-Van Ginderdeuren R, et al. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology* 1993;100:842-850.
181. Van Gool CA, Thijssen JM, VerbeekAM. B-mode echography of choroidal melanoma; echographic and histological aspects of choroidal excavation. *Int Ophthalmol* 1991;15:327-334.
182. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Mortality in patients with small choroidal melanoma: COMS report n°4. *Arch Ophthalmol* 1997;115:886-895.
183. Augsburger JJ. Size classification of posterior uveal malignant melanomas. *Year Book Ophthalmology St Louis Mosby,1993;155*
184. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of I125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I: visual acuity after 3 year. *COMS report n°16. Ophthalmology* 2001;108:348-355.

185. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of I125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. IV: local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report n° 19. *Ophthalmology* 2002;109:2197-2205.
186. Char DH, Kroll SM, Castro JR. Ten-year follow-up of helium ion therapy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1998;125:81-89.
187. Gragoudas ES, Lane AM, Munzenrider J, et al. Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002;100:43-48.
188. Bechrakis NE, Bornfeld N, Zoller I, et al. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2002;109:1855-1861.
189. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma. III: local complications and observations following enucleation. COMS report n° 11. *Am J Ophthalmol* 1998;126:362-370.
190. Spagnolo F, Grosso M, Picasso V et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with intravenous fotemustine. *Melanoma Res.* 2013 Jun;23(3):196-8
191. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suciù S et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol.* 2014 Mar;25(3):742-6.
192. Kivela T, Suciù S, Hansson J, et al. Bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) in combination with recombinant interferon alfa 2b for metastatic uveal melanoma. *Eur J Cancer* 2003;39:1115-1120.
193. Pyrhönen S, Hahka-Kemppinen M, Muhonen T, Nikkanen V, Eskelin S, Summanen P, Tarkkanen A, Kivelä T. Chemoimmunotherapy with bleomycin, vincristine, lomustine, dacarbazine (BOLD), and human leukocyte interferon for metastatic uveal melanoma. *Cancer.* 2002 Dec 1;95(11):2366-72
194. Spagnolo F, Caltabiano G, Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38(5):549-53.
195. Maio M, Chiarion-Sileni V, Pilla L, Nicoletti SVL, Di Guardo L, Queirolo P, De Galitis F, Mandalà M, Guida M, Ascierto PA. Efficacy and Safety of Ipilimumab in Patients with Pretreated, Ocular Melanoma: Experience from Italian Clinics Participating in the European Expanded Access Programme. *Ann Oncol* 2012; 23(9S):abstract 1133P.
196. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01355120>. THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease (DeCOG)
197. Nicolas Penel, Corinne Delcambre, Xavier Durando, Stéphanie Clisant, Mohamed Hebbar, Sylvie Negrier, Charles Fournier, Nicolas Isambert, Frédéric Mascarelli and Frédéric Mouriau. O-Mel-Inib: A Cancéro-pôle Nord-Ouest multicenter phase II trial of high-dose Imatinib mesylate in metastatic uveal melanoma. *Investigational New Drugs* Volume 26, Number 6 (2008), 561-565
198. L. A. Tijani, M. Luadadio, M. J. Mastrangelo, T. Sato. Final results of a pilot study using sunitinib malate in patients with stage IV uveal melanoma. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 8577)
199. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo F, et al:Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311 (23): 2397-405..
200. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 *CA Cancer J Clin* 2012; 62 : 10-29
201. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer* 1998; 83:1664-1678
202. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol* 2000; 36 : 152-69
203. Edge SB, Compton CC The American Joint Committee on Cancer : the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 : 1471-4
204. Krengli M, Jereczek-Fossa BA, Kaanders JH, Masini L, Beldi D, Orecchia R. What is the role of radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of head and neck ? *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65 : 121-128.
205. Lian B, Si L, Cui C, Chi Z, Sheng X, Mao L, Li S, Kong Y, Tang B, Guo J. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- α 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4488-4498.
206. Minor DR, Kashani-Sabet M, Garrido M, O'Day SJ, Hamid O, Bastian BC. Sunitinib therapy for melanoma patients with Kit mutations, *Clin Cancer Res* 2012; 18 : 1457-63.
207. Del Vecchio M, Di Guardo L, Ascierto PA, et al. Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. *Eur J Cancer.* 2014 Jan;50(1):121-7.



Allegato: Tabelle GRADE evidence profile



Author(s): VT

Date: 2012-06-25

Question: Nei pazienti affetti da melanoma stadio II-III è raccomandabile l'impiego di INF- α ad alte dosi (20MUI/m² e.v. per 5 gg/settimana per 4 settimane + 10MUI/m² sottocute TIW per 11 mesi) in terapia adiuvante?

Settings:

Bibliography: Mocellin S. J Natl Cancer Inst 2010;102:493–501; Kirkwood, JM Journal of Clinical Oncology, 2000; 18:2444-2458

Valutazione della qualità							Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
Numero di studi	Disegno	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Altre considerazioni	Alte dosi INF- α	Controllo	Relativo (95% CI)	Assoluto		
Overall Survival (follow-up range 24-83 mesi; valutato con: numero di decessi)												
5	Studi clinici randomizzati	Non importante	Non importante	Non importante	Non importante	Nessuna	366/1557 (23.5%) ¹	411/1557 (26.4%) ¹	HR 0.89 (0.77 a 1.02)	3 in meno per 100 (da 5 in meno a 0 in più)	□□□□ ALTA	CRITICA
DFS (follow-up range 24-83 mesi; valutato con: RECIST)												
6	Studi clinici randomizzati	Importante ²	Non importante	Non importante	Non importante	Nessuna	663/1611 (41.2%) ¹	884/1610 (54.9%) ¹	HR 0.75 (0.68 a 0.83)	10 in meno per 100 (da 7 in meno a 13 in meno)	□□□□ MODERATA	CRITICA
Fatica di grado III-IV (follow-up mediana 52 mesi; valutato con: criteri NCIC)												
1	Studi clinici randomizzati	Importante ³	Non importante	Non importante	Non importante ⁴	Nessuna	51/212 (24.1%)	0/207 (0%)	OR 132.34 (8.11 a 2160.66)	-	□□□□ MODERATA	IMPORTANTE
								2%		71 in più per 100 (da 12 in più a 96 in più)		
Depressione (follow-up mediana 17 mesi)												
1	Studi clinici randomizzati	Importante ³	Non importante	Non importante	Importante ⁴	Nessuna	20/212 (9.4%)	0/207 (0%)	OR 44.19 (2.65 a 735.73)	-	□□□□ BASSA	IMPORTANTE
								2%		45 in più per 100 (da 3 in più a 92 in più)		

¹ Il numero di pazienti e di eventi è stato calcolato assumendo un rapporto di randomizzazione 1:1 e considerando la varianza di O-E. Il numero di progressioni potrebbe essere sottostimato a causa dell'utilizzo del modello ad effetti random

² Possibile performance bias dovuto alla mancanza di mascheramento

³ Possibile Evaluation Bias dovuto alla mancanza di mascheramento

⁴ Pochi eventi

Considerazioni principali

Il report di questa metanalisi sembra di buona qualità. Il calcolo della DFS potrebbe essere affetto da Operative Bias. I dati di efficacia sono stati estratti dalla revisione sistematica di Mocellin mentre i dati relativi agli effetti collaterali sono stati estratti dal singolo studio di Kirkwood.

Author(s): VT

Date: 2012-06-25

Question: Nei pazienti affetti da melanoma stadio II-III è raccomandabile l'impiego di INF- α a basse dosi (3MUI TIW sottocute per due anni) in terapia adiuvante?

Settings:

Bibliography: Mocellin S. J Natl Cancer Inst 2010;102:493-501; Kirkwood, JM Journal of Clinical Oncology, 2000; 18:2444-2458

Valutazione della qualità							Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
Numero di studi	Disegno	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Altre considerazioni	Basse dosi INF- α	Controllo	Relativo (95% CI)	Assoluto		
Overall Survival (follow-up range 41-88 mesi; valutato con: numero di decessi)												
7	Studi clinici randomizzati	Non importante	Non importante	Non importante	Non importante	Nessuna	798/2295 (34.8%) ¹	896/2295 (39%) ¹	HR 0.89 (0.81 a 0.98)	3 in meno per 100 (da 1 in meno a 6 in meno)	□□□□ ALTA	CRITICA
DFS (follow-up range 41-88 mesi; valutato con: RECIST)												
8	Studi clinici randomizzati	Importante ²	Non importante	Non importante	Non importante	Nessuna	913/2451 (37.3%) ¹	1074/2450 (43.8%) ¹	HR 0.85 (0.78 a 0.93)	5 in meno per 100 (da 2 in meno a 8 in meno)	□□□□ MODERATA	CRITICA
Fatica di grado III-IV (follow-up mediana 52 mesi; valutato con: Criteri NCIC)												
1	Studi clinici randomizzati	Importante ³	Non importante	Non importante	Non importante ⁴	Nessuna	7/214 (3.3%)	0/207 (0%)	OR 15 (0.85 a 264.34)	-	□□□□ MODERATA	IMPORTANTE
								2%		21 in più per 100 (da 0 in meno a 82 in più)		
Depressione (follow-up mediana 17 mesi)												
1	Studi clinici randomizzati	Importante ³	Non importante	Non importante	Importante ⁴	Nessuna	5/214 (2.3%)	0/207 (0%)	OR 11.0 (0.6 a 200.2)	-	□□□□ BASSA	IMPORTANTE
								2%		16 in più per 100 (da 1 in meno a 78 in più)		

¹ Il numero di pazienti e di eventi è stato calcolato assumendo un rapporto di randomizzazione 1:1 e considerando la varianza di O-E. Il numero di progressioni potrebbe essere sottostimato a causa dell'utilizzo del modello ad effetti random

² Possibile performance bias dovuto alla mancanza di mascheramento

³ Possibile Evaluation Bias dovuto alla mancanza di mascheramento

⁴ Pochi eventi

Considerazioni principali

Il report di questa metanalisi sembra di buona qualità. Il calcolo della DFS potrebbe essere affetto da Operative Bias. I dati di efficacia sono stati estratti dalla revisione sistematica di Mocellin mentre i dati relativi agli effetti collaterali sono stati estratti dal singolo studio di Kirkwood.